

网络出版时间: 2022-11-28 18:27 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20221128.1719.028.html>

◇综述◇

## JAK 抑制剂的临床应用与不良反应研究进展

刘瑞金\* 胡岭\* 综述 张玲玲 审校

**摘要** Janus 激酶 (JAK) 是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶, 主要底物是信号转导和转录激活子 (STAT)。JAK-STAT 参与众多细胞因子的受体后信号转导, 在炎症反应、免疫系统发育、造血等过程中发挥关键作用。相比于以往针对单细胞因子的抑制性治疗, JAK 抑制剂为多细胞因子介导的疾病的临床治疗提供一种新的选择。第一代 JAK 抑制剂的代表药物, 如托法替尼、巴瑞替尼、鲁索替尼, 已经成功应用于类风湿性关节炎 (RA)、溃疡性结肠炎 (UC) 等自身免疫性疾病以及部分骨髓增生性肿瘤的治疗。JAK 抑制剂的不良反应主要在于感染、血液系统不良反应、肿瘤风险增加和胃肠道不良反应等。目前, 越来越多的 JAK 抑制剂不断被开发用于治疗以 RA 为代表的自身免疫性疾病, 新一代的 JAK 抑制剂在安全性和疗效方面可能具有更高潜力。

**关键词** JAK-STAT 信号通路; JAK 抑制剂; 自身免疫性疾病; 临床应用; 不良反应

**中图分类号** R 967

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2022)12-2019-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.12.029

Janus 激酶 (janus kinase, JAK) 是一种细胞内非受体酪氨酸激酶, 由 7 个 JAK 同源 (JAK homology, JH) 区域组成, JH1 是活性催化结构域。JAK 抑制剂竞争性阻断 JH1 结构域中 ATP 结合位点而发挥抑制作用。JAK 抑制剂抑制细胞因子介导的 JAK 信号转导和转录激活子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 信号通路过度活化在自身免疫性疾病中具有广泛而显著的疗效。由于 JAK 在生理条件下发挥重要作用, JAK 抑制剂不可避免

2022-08-29 接收

**基金项目:** 国家自然科学基金 (编号: U1803129); 安徽省重大研究计划 (编号: 202104j0702-0032)

**作者单位:** 安徽医科大学临床药理研究所, 抗炎免疫药物教育部重点实验室, 安徽省高校抗炎免疫药物协同创新中心, 安徽医科大学类风湿关节炎研究中心, 合肥 230032

**作者简介:** 刘瑞金, 男, 硕士研究生;

张玲玲, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: llzhang@ahmu.edu.cn

\* 对本文具有同等贡献

地带来多种副作用, 包括感染、胃肠道穿孔、肿瘤风险增加等。该文综述了 JAK 抑制剂的临床应用及其不良反应。

### 1 JAK-STAT 信号通路及其参与的疾病

JAK 家族有 4 个成员, 分别为 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸蛋白激酶 2 (tyrosine protein kinase 2, TYK2)。JAK1、JAK2 和 TYK2 分布广泛, JAK3 主要表达于淋巴系统。细胞因子结合受体后, 依次引起受体二聚化、JAK 磷酸化和二聚化、STAT 磷酸化和二聚化, 磷酸化 STAT 转位至核内调控基因表达。

JAK-STAT 信号通路是 I 型和 II 型细胞因子受体后信号通路。I 型细胞因子主要包括白细胞介素 (interleukin, IL) 和集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF), 如 IL-6、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等; II 型细胞因子主要包括干扰素 (interferon, IFN)、IL-10 等。活化的 JAK-STAT 信号通路随后被酪氨酸磷酸酶、细胞因子信号抑制物、淋巴细胞接头蛋白等抑制<sup>[1]</sup>。介导 JAK-STAT 信号通路的细胞因子见表 1。

JAK-STAT 信号通路参与多种自身免疫性疾病的发展, 包括类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA)、克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、斑秃 (alopecia areata, AA)、特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 等。RA 是一种肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$  等炎性细胞因子驱动的滑膜增生和骨破坏的疾病, IL-6 介导 JAK1/JAK2/TYK2-STAT3 信号在 RA 发展中发挥重要促进作用<sup>[2]</sup>; UC 和 CD 是两种常见的炎性肠病, 主要表现为位于肠道的白细胞聚集和 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12、IL-23、IFN- $\gamma$  等炎性细胞因子释放, IL-12 和 IL-23 介导 JAK2/TYK2-STAT3/4

表1 介导 JAK-STAT 信号通路的细胞因子

JAK 聚合物	细胞因子
JAK1/JAK3	IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13、IL-15、IL-21
JAK1/JAK2/TYK2	IL-6、IL-11、IL-12、IL-13、IL-27
JAK2/JAK2	IL-3、IL-5、G-CSF、GM-CSF、红细胞生成素、血小板生成素、瘦素、生长激素
JAK1/Tyk2	IFN- $\alpha$ / $\beta$ 、IL-4、IL-13、IL-10、IL-20、IL-22、IL-28
JAK1/JAK2	IFN- $\gamma$ 、IL-5、IL-31
JAK2/TYK2	III型 IFN、IL-42、IL-23

信号在肠道炎症进展中具有重要促进作用<sup>[1-2]</sup>; 在银屑病发展过程中, TNF- $\alpha$ 、IL-23、IL-17 等细胞因子始终发挥驱动作用, 其中能够介导 JAK2/TYK2 信号的 IL-23/Th17 轴发挥主导促进作用<sup>[3]</sup>。其他诸如 AD( IL-43、IL-4、IL-17、IL-22 驱动)、斑秃( IFN- $\gamma$ 、IL-15、IL-2 驱动)、AS( IL-23/IL-17 轴驱动) 和 SLE( IFN- $\alpha$ / $\beta$ 、IL-6、IL-2 驱动) 等自身免疫性疾病也存在不同程度的 JAK-STAT 信号异常。

JAK-STAT 信号通路除在自身免疫性疾病中发

挥重要作用外, 对 JAK2 突变和过度活化而驱动的骨髓增生性肿瘤(骨髓纤维化、真性红细胞增多症)和其他炎症性疾病( COVID-19 细胞因子风暴)的发展也具有重要促进作用<sup>[4-6]</sup>。

## 2 JAK 抑制剂的临床应用

第一代泛 JAK 抑制剂代表药物有 JAK3 抑制剂托法替尼(托法替尼对 JAK3、JAK1、JAK2、TYK2 的半最大抑制浓度依次为 1.6、3.2、4.1、34.0 nmol/L)、JAK1/2 抑制剂巴瑞替尼、JAK2 抑制剂鲁索替尼等。新一代 JAK 抑制剂代表药物有选择性 JAK1 抑制剂乌帕替尼、选择性 JAK3 抑制剂利特昔替尼等。JAK-STAT 信号通路及 JAK 抑制剂临床应用见图 1。JAK 抑制剂临床研究及应用情况见表 2。

**2.1 治疗中重度 RA 获得满意疗效** 联合 MTX 治疗 RA 的Ⅱ期临床试验表明, 治疗 6 个月时, 托法替尼组(5 mg, 2 次/d) 美国风湿病学会 20% 应答率( American college of rheumatology 20% response

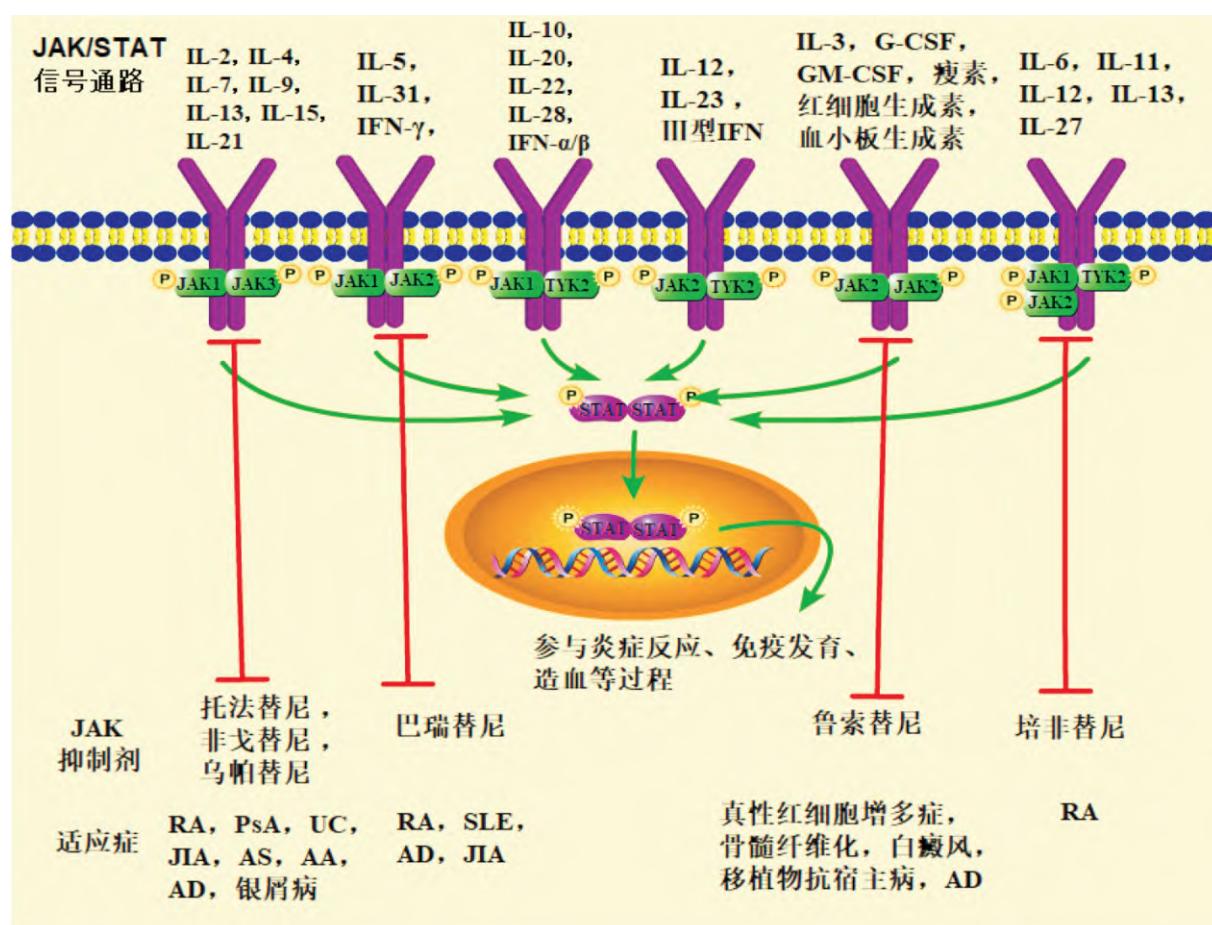


图1 JAK-STAT 信号通路及 JAK 抑制剂的临床应用

表2 JAK 抑制剂的临床研究及临床应用情况

JAK 抑制剂	靶向分子	研发阶段	适应证
托法替尼	JAK1、JAK3	已上市	RA、PsA、UC、JIA、AS
		临床Ⅲ期	斑秃、AD、银屑病、COVID-19
		临床Ⅱ期	SLE、CD、肾移植
巴瑞替尼	JAK1、JAK2	已上市	RA、AD
		临床Ⅲ期	SLE、JIA、皮肌炎、斑秃、COVID-19
		临床Ⅱ期	银屑病、糖尿病肾病、COPA 综合征
鲁索替尼	JAK1、JAK2	已上市	原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化、原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化、移植物抗宿主病、AD
		临床Ⅲ期	白癜风、COVID-19 细胞因子风暴、斑秃
		临床Ⅱ期	RA、银屑病、胰腺癌
培非替尼	JAK1、JAK2、JAK3、TYK2	临床Ⅲ期	RA
		临床Ⅱ期	银屑病
非戈替尼	JAK1	已上市	RA、AS、PsA、UC
		临床Ⅲ期	CD
		临床Ⅱ期	SLE、干燥综合征
乌帕替尼	JAK1	已上市	RA、AD
		临床Ⅲ期	UC、CD、PsA、巨细胞动脉炎
		临床Ⅱ期	SLE
利特昔替尼	JAK3	临床Ⅲ期	斑秃
		临床Ⅱ期	RA、CD

criteria, ACR20) 显著高于阿达木单抗组(40 mg, 1 次/周) (分别为 51.5%、47.2%, 均  $P < 0.001$ ) ; 在治疗 3 个月和 6 个月时, 托法替尼组获得了高于安慰剂组的健康评估问卷残疾指数( health assessment questionnaire-disability index, HAQ-DI) 下降幅度和基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分( disease activity score for 28-joint counts based on the erythrocyte sedimentation rate, DAS28-ESR) 降低的百分比<sup>[7]</sup>。长期扩展研究<sup>[8]</sup>表明, 托法替尼治疗 RA 达 1 个月时 ACR20 为 70.7%, 并在 12~96 个月期间维持在高水平( 77.9%~82.7%)。

在 RA 治疗中, 巴瑞替尼(4 mg, 1 次/d) 单药疗效优于 MTX, 表现为第 24 周更高的 ACR20 应答率( 分别为 77% 和 62%,  $P \leq 0.01$ ) 和更低的放射学进展<sup>[9]</sup>; 同时无论是否与 MTX 联合治疗 RA, 巴瑞替尼都表现出比 MTX 更早的疾病活动度改善和更低的停药率——体现良好的耐受性。

乌帕替尼可能成为优于托法替尼和 TNF 抑制剂的 RA 治疗药物, 联合 MTX 治疗 RA 的网状 meta 分析表明, 乌帕替尼成为最佳治疗方案的概率最高, 其余由高到低依次是托法替尼、阿达木单抗<sup>[10]</sup>。

## 2.2 显著改善 UC、PsA、AS 的临床症状 在治疗

UC 达 52 周时 5 mg 和 10 mg 托法替尼组表现出较安慰剂组明显增高的缓解率, 分别为 34.3%、40.6% 和 11.1%<sup>[11]</sup>。在治疗 TNF 抑制剂应答不足的 PsA 达 3 个月时, 托法替尼组(5 mg, 2 次/d) 显著高于安慰剂组的 ACR20 应答率( 分别为 50% 和 24%,  $P < 0.001$ ) 和 HAQ-DI 评分下降( 分别为 -0.39 和 -0.14,  $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>。在治疗 AS 达 16 周时, 托法替尼组(5 mg, 2 次/d) 达到国际社会脊柱关节炎评估 20% 改善的患者显著多于安慰剂组( 分别为 80.8% 和 41.2%)<sup>[13]</sup>。

**2.3 明显减少 AD 湿疹面积和严重度指数** 巴瑞替尼可减轻中重度 AD 患者的炎症和瘙痒并有良好耐受性, 近来成为首个获批用于 AD 治疗的口服 JAK 抑制剂。治疗 AD 达 16 周时, 巴瑞替尼组(4 mg, 1 次/d) 减少 50% 湿疹面积和严重度指数的患者显著多于安慰剂组的患者( 分别为 61% 和 37%,  $P = 0.027$ )<sup>[14]</sup>。鲁索替尼乳膏是近期唯一获批用于 AD 治疗的外用 JAK 抑制剂, 能够迅速而持久地控制瘙痒症状、实现有效的抗炎作用和具有良好的耐受性。两项Ⅲ期临床试验表明, 在治疗 AD 达 8 周时, 1.5% 鲁索替尼乳膏显著增加研究者整体评估治疗成功率( 鲁索替尼乳膏组分别为 53.8% 和 51.3%, 相应载体组分别为 15.1% 和 7.6%,  $P < 0.001$ )<sup>[15]</sup>。

## 2.4 有效治疗骨髓增生性肿瘤和移植物抗宿主病

鲁索替尼能有效治疗骨髓增生性肿瘤和移植物抗宿主病。在真性红细胞增多症治疗中鲁索替尼组比最佳可用疗法( best available therapy, BAT) 组脾体积和红细胞计数降低更明显<sup>[4]</sup>; 在羟基脲应答不足或不耐受中高危骨髓纤维化治疗中鲁索替尼组脾体积减少和症状改善<sup>[5]</sup>; 在急性移植物抗宿主病治疗中鲁索替尼组显著高于 BAT 组的总应答率( 分别为 62.3% 和 39.4%,  $P < 0.001$ ) 和中位总生存期( 分别为 11.1、6.5 个月)<sup>[16]</sup>。

## 2.5 在斑秃治疗中显示潜在前景 托法替尼在斑

秃治疗中耐受良好并可能成为有效的治疗选择。在治疗斑秃达 3 个月时, 托法替尼(5 mg, 2 次/d) 组 64% 严重斑秃患者出现毛发再生, 32% 患者脱发严重度工具( severity of alopecia tool, SALT) 评分改善 ≥50% 随访患者在停药 8.5 周( 中位数) 后全部复发<sup>[17]</sup>; 治疗 6 个月时, 托法替尼组 SALT 评分平均变化达到 95.2, 在停止治疗 3 个月后约 2/3 随访患者

复发<sup>[18]</sup>。

在斑秃治疗上 2 种 JAK 抑制剂(巴瑞替尼、利特昔替尼)获得 FDA 突破性疗法认定,进入快速审评通道。巴瑞替尼治疗斑秃的Ⅲ期临床试验取得积极结果,有望在今年成为第一个获 FDA 批准的治疗斑秃的 JAK 抑制剂;选择性 JAK3 抑制剂利特昔替尼在治疗斑秃中存在巨大潜力,这与其对斑秃主要驱动因子 IL-15、IFN- $\gamma$  等直接或间接的抑制作用密切相关,Ⅱ期临床试验显示耐受良好且疗效显著,疗效尚需Ⅲ期临床试验结果确认。

## 2.6 被 WHO 推荐用于 COVID-19 重症患者治疗

在 COVID-19 治疗方面,巴瑞替尼获得 FDA 紧急授权,并被 WHO 强烈推荐用于重症患者单药或联合治疗。JAK 参与的细胞因子风暴( IL-6、IL-2、IL-7、G-CSF、TNF- $\alpha$  等驱动)导致肺、心、肾、肝等器官损伤甚至衰竭,是 COVID-19 患者死亡的主要原因<sup>[6]</sup>,尤其是 IL-6 促进炎症发展的关键作用;巴瑞替尼除抗炎作用外,另一特点是可以靶向衔接蛋白 2 关联蛋白激酶 1 而有效阻止病毒进入宿主细胞<sup>[6]</sup>。与治疗 COVID-19 的其他 JAK 抑制剂相比,巴瑞替尼显著优势在于良好的安全性和显著降低的病死率以及严重患者中明显缩短的恢复时间;鉴于严重不良事件发生的可能性,在巴瑞替尼和 IL-6 受体阻断剂不可用的情况下,托法替尼和鲁索替尼才允许有条件使用<sup>[19]</sup>。

## 3 JAK 抑制剂的不良反应

JAK 抑制剂表现出强大的免疫抑制作用,这也是其不良反应发生的重要原因。JAK 抑制剂共有的主要不良反应包括感染、肺栓塞、恶性肿瘤等。

**3.1 感染** 感染是 JAK 抑制剂最常见的不良反应。主要的严重感染类型有带状疱疹感染、肺炎、乙肝病毒感染、肺结核、蜂窝组织炎等。

在托法替尼治疗 RA 中,特别关注的全因不良事件如下:总严重感染发生率为 2.4%、带状疱疹发生率为 3.4%、肺结核发生率为 0.2%、机会性感染(除肺结核)发生率为 0.4%<sup>[8]</sup>;在托法替尼治疗 UC 中,10 mg 组、5 mg 组以及安慰剂组感染率分别是 39.8%、35.9% 和 24.2%,带状疱疹发生率分别是 5.1%、1.5% 和 0.5%<sup>[11]</sup>。在 RA 治疗中,巴瑞替尼组严重感染发生率为 2.8%、带状疱疹发生率为 3.3%<sup>[9]</sup>。在真性红细胞增多症治疗中,鲁索替尼

组带状疱疹发生率是 5.3% ( BAT 组发生率为 0)<sup>[4]</sup>;在移植植物抗宿主病治疗中,鲁索替尼组最常见的不良事件有巨细胞病毒感染(26%)<sup>[16]</sup>;在鲁索替尼乳膏治疗皮肤病(AD、斑秃、白癜风)中发生过呼吸道感染、细菌性皮肤感染,Ⅲ期临床试验表明在 AD 治疗中耐受性良好,未产生药物相关的有临床意义的不良事件<sup>[15]</sup>。作为发生率最高的严重不良反应,带状疱疹的发生与细胞免疫降低的关系大于体液免疫,带状疱疹特异性的 T 细胞由 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞组成,介导 JAK-STAT 信号的 I 型和 II 型 IFN 发挥了针对带状疱疹的抗病毒作用,JAK 抑制剂对 IFN 信号转导以及对细胞因子刺激的 T 细胞增殖分化的抑制增加了带状疱疹的发生风险<sup>[20]</sup>。

**3.2 血液系统不良反应** 血液系统不良反应与造血相关细胞因子介导的 JAK2 通路相关。JAK 抑制剂治疗中升高的心血管栓塞风险是一种可能严重威胁生命安全的不良反应。长期扩展研究<sup>[8]</sup>表明,在托法替尼治疗 RA 试验中,与心血管系统有关的病死率约 0.1% 淋巴细胞数量持续降低、肺栓塞和深静脉栓塞发生率均为 0.1%;临床试验研究、长期扩展研究和真实世界研究的综合研究<sup>[21]</sup>表明,托法替尼(5、10 mg)治疗中的深静脉血栓、肺栓塞、动脉血栓栓塞发生率(每 100 例患者年发生例数)在 RA 中依次为(0.17、0.15)、(0.12、0.13)、(0.32、0.38),在银屑病中依次为(0.06、0.06)、(0.13、0.09)、(0.52、0.22),在 PsA 中依次为(0.00、0.13)、(0.08、0.00)、(0.31、0.38)。上市后监测研究<sup>[22]</sup>表明,在至少有一个心血管风险因素的 50 岁以上 RA 患者中,托法替尼主要不良心血管事件发生率为 3.4%,高于 TNF 抑制剂(2.5%),值得注意的是托法替尼存在剂量依赖性的静脉栓塞风险;在 RA、UC 和 CD 的治疗中,托法替尼组均显示存在血脂水平升高。在巴瑞替尼治疗 RA 中,主要不良心血管事件、深静脉血栓形成、肺栓塞发生率分别为 0.5%、0.3%、0.2%<sup>[9]</sup>,并存在高水平的低密度和高密度脂蛋白胆固醇<sup>[11]</sup>。在鲁索替尼治疗移植植物抗宿主病中血小板减少症(33%)、贫血(30%)是主要不良反应<sup>[16]</sup>。IL-3、IL-5、G-CSF、GM-CSF、红细胞生成素、血小板生成素、瘦素等能够启动 JAK2 信号转导,从而促进血液细胞的生成(如淋巴细胞、中性粒细胞、单核/巨噬细胞、红细胞、血小板等)<sup>[1]</sup>,JAK2 的抑制降低了相应血液系统成分含量,对大部分血

液系统不良事件具有促进作用,其中心血管栓塞形成机制仍然有待深入研究。

**3.3 恶性肿瘤风险** JAK 抑制剂的恶性肿瘤风险主要在于肺癌、乳腺癌、淋巴癌和黑色素瘤等。托法替尼治疗 RA 中非黑色素瘤皮肤癌、肺癌、乳腺癌、淋巴癌、黑色素瘤发生率分别为 0.6%、0.2%、0.2%、0.1%、0.1%<sup>[8]</sup>。巴瑞替尼治疗 RA 中恶性肿瘤(除非黑色素瘤皮肤癌)、淋巴癌、非黑色素瘤皮肤癌发生率分别为 0.8%、0.09%、0.4%,而且 4 mg 组比 2 mg 组肿瘤发生率更高<sup>[23]</sup>。

**3.4 胃肠道不良反应** 在 RA 治疗中托法替尼组胃肠道穿孔发生率为 0.1%<sup>[7]</sup>;巴瑞替尼组胃肠道穿孔发生率为 0.05%,胃肠炎发生率为 5.1%<sup>[23]</sup>。JAK 抑制剂的胃肠道不良反应机制尚不明确,这可能与其对以下免疫功能的调节有关:抑制 IL-6、IL-10 等细胞因子促进的 IgA 的产生和类型转换而降低 IgA 对肠道内毒素和病原的中和能力<sup>[24]</sup>;抑制 IL-10 依赖的肠道黏液层质量而增强细菌穿透能力<sup>[25]</sup>;抑制肠道 IFN、IL-42、IL-10 调节的巨噬细胞和树突状细胞对病原的处理及 T 细胞激活<sup>[1]</sup>。抑制炎性细胞因子的疗法在炎性肠道疾病治疗中存在矛盾效应和不明机制,例如在治疗 CD 的试验中 IL-17 抑制剂治疗的患者存在缓解率和恶化率均升高的现象。腹痛、腹泻、恶心等也是常见胃肠道不良反应。

JAK 抑制剂还存在其他方面的不良反应,如神经系统紊乱<sup>[8]</sup>、头痛<sup>[8]</sup>、中风<sup>[23]</sup>、肌苷激酶升高<sup>[18]</sup>、谷丙转氨酶升高<sup>[8]</sup>、大肠良性息肉<sup>[14]</sup>、痤疮、抑制血管生成<sup>[26]</sup>等。

#### 4 展望

超过 50 种细胞因子或介质能够介导 JAK-STAT 信号通路。JAK 抑制剂作为一种比较新的口服小分子药物,相比于生物制剂具有更高的用药依从性、显著的治疗效果、更低的价格以及更为便利的合成与储存条件等,其治疗多种自身免疫性疾病的临床试验正在不断进行。JAK 抑制剂的不良反应主要在于感染、胃肠道炎症、血液系统不良反应和恶性肿瘤风险。为了降低第一代泛 JAK 抑制剂的不良反应(包括脱靶效应),新一代 JAK 抑制剂着力提高对 JAK 家族成员的选择性,在抑制疾病相关细胞因子信号通路的同时降低对其他细胞因子信号通路的不利影

响,这种具有更高选择性的 JAK 抑制剂具有更确切的疗效和更高的安全性,为 JAK 抑制剂的应用提供了更加光明的前景。

#### 参考文献

- [1] Morris R, Kershaw N J, Babon J J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway [J]. *Protein Sci* 2018, 27(12): 1984–2009.
- [2] T. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAKinib: prospects in inflammatory and autoimmune diseases [J]. *BioDrugs* 2019, 33(1): 15–32.
- [3] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment [J]. *Int J Mol Sci* 2019, 20(6): 1475.
- [4] Verstovsek S, Vannucchi A M, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the response trial [J]. *Haematologica* 2016, 101(7): 821–9.
- [5] Harrison C N, Schaap N, Mesa R A. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure [J]. *Ann Hematol* 2020, 99(6): 1177–91.
- [6] Kim J S, Lee J Y, Yang J W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 [J]. *Theranostics* 2021, 11(1): 316–29.
- [7] van Vollenhoven R F, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 508–19.
- [8] Wollenhaupt J, Lee E, Curtis J R, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study [J]. *Arthritis Res Ther* 2019, 21(1): 89.
- [9] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment [J]. *Arthritis Rheumatol* 2017, 69(3): 506–17.
- [10] Song G G, Choi S J, Lee Y H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Rheum Dis* 2019, 22(8): 1563–71.
- [11] Sandborn W J, Su C, Sands B E, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1723–36.
- [12] Gladman D, Rigby W, Azevedo V F, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors [J]. *N Engl J Med* 2017, 377(16): 1525–36.
- [13] Van der Heijde D, Deodhar A, Wei J C, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study [J]. *Ann Rheum Dis* 2017, 76(8): 1340–7.
- [14] Guttman-Yassky E, Silverberg J I, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-

- dose study [J]. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 913–21.
- [15] Papp K, Szepietowski J C, Kircik L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies [J]. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85(4): 863–72.
- [16] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med* 2020; 382(19): 1800–10.
- [17] Kennedy Crispin M, Ko J M, Craiglow B G, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata [J]. *JCI Insight* 2016; 1(15): e89776.
- [18] Almutairi N, Nour T M, Hussain N H. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study [J]. *Dermatology* 2019; 235(2): 130–6.
- [19] Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 [J]. *BMJ* 2020; 370: m3379.
- [20] Colombel J F. Herpes zoster in patients receiving JAK inhibitors for ulcerative colitis: mechanism, epidemiology, management, and prevention [J]. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(10): 2173–82.
- [21] Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib
- rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data [J]. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1400–13.
- [22] Ytterberg S R, Bhatt D L, Mikuls T R, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med* 2022; 386(4): 316–26.
- [23] Smolen J S, Genovese M C, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment [J]. *J Rheumatol* 2019; 46(1): 7–18.
- [24] Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific [J]. *Mucosal Immunol* 2020; 13(1): 12–21.
- [25] Johansson M E, Gustafsson J K, Holmen-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis [J]. *Gut* 2014; 63(2): 281–91.
- [26] 瞿 帅, 宋 梅金玉, 等. IL-17 及其受体调控 JAK/STAT3 信号通路促进喉癌血管生成的作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2015; 50(10): 1464–7.

(上接第 2018 页)

## Overexpression and clinical significance of PBX3 in acute myeloid leukemia

Zhang Hui<sup>1</sup>, Chen Zixiang<sup>2</sup>, Zhao Chunyi<sup>2</sup>, Shao Qixiang<sup>2</sup>, Zhao Yangjing<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001;

<sup>2</sup>Dept of Laboratory Medicine, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013)

**Abstract Objective** To investigate the expression levels and potential clinical significance of pre-B-cell leukemia homologous box 3 (PBX3) in bone marrow samples from acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The mRNA expression levels of PBX3 were determined by bioinformatics which analyzed the RNAseq data of 33 malignancies from the cancer genome atlas database. (TCGA) The correlations among the expression levels of PBX3, the clinical parameters and prognosis of AML patients were further analyzed. The differentially expressed genes in the whole transcriptome were analyzed to identify the molecular network in AML caused by PBX3 expression abnormalities.

**Results** The mRNA expression levels of PBX3 were up-regulated in 12 malignancies, and the altitudes increased most significantly in AML than any other cancer types. Patients with high PBX3 expression showed shorter overall survival and disease-free survival than patients with low PBX3 expression. High PBX3 expression was significantly associated with FLT3, NPM1, and DNMT3A mutation. PBX3 expression was positively correlated with multiple homeobox genes (including most HOXA and HOXB genes, MEIS1), and the expression levels of these homeobox genes were all negatively correlated with AML patients overall survival. **Conclusion** PBX3 high expression in the bone marrow of AML patients is a potential biomarker for poor prognosis, and it may have extensive interactions with other homeobox genes.

**Key words** acute myeloid leukemia; pre-B-cell leukemia homologous box 3; homeobox gene; prognostic marker