

乌帕替尼缓释片致血红蛋白降低1例



许翠林^{1,2}, 胡乃中³, 汪燕燕²

1. 亳州市中医院药学科 (安徽亳州 236800)
2. 安徽医科大学第一附属医院药剂科 (合肥 230000)
3. 安徽医科大学第一附属医院消化内科 (合肥 230000)

【摘要】 本文报道 1 例克罗恩病患者, 大便每日 1~2 次, 不成形, 偶有少许血便, 既往应用多种药物治疗, 疾病仍控制不佳, 转换为乌帕替尼缓释片 45 mg, po, qd 治疗, 血红蛋白持续降低, 最低 $68 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。经评估, 患者血红蛋白降低与乌帕替尼缓释片的关联性为很可能有关。停用乌帕替尼, 转换维得利珠单抗继续治疗, 同时给予对症处理后患者血红蛋白逐渐恢复。本文分析该病例中乌帕替尼致血红蛋白降低的临床特点和药物治疗方案优化过程, 以期为临床安全用药提供参考。

【关键词】 乌帕替尼; 克罗恩病; 血红蛋白降低; 药品不良反应

【中图分类号】 R 975 **【文献标识码】** A

A case of decreased hemoglobin due to upadacitinib extended-release tablets

XU Cuilin^{1,2}, HU Naizhong³, WANG Yanyan²

1. Department of Pharmacy, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou 236800, Anhui Province, China
2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China
3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

Corresponding author: WANG Yanyan, Email: wyybj2007@163.com

【Abstract】 This article reports a case of a patient with Crohn's disease who had 1 to 2 loose stools per day, occasionally with a small amount of bloody stool. Despite treatment with multiple drugs in the past, the disease was still poorly controlled. The patient was switched to upadacitinib extended-release tablets 45 mg once daily for oral administration. The patient's hemoglobin level decreased continuously, with the lowest value of $68 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$. After evaluation, it was determined that the decrease in hemoglobin was very likely related to upadacitinib extended-release tablets. The upadacitinib was discontinued, and vedolizumab was used for continued treatment. Symptomatic treatment was also given, and the patient's hemoglobin level gradually recovered. This article analyzes the clinical characteristics of upadacitinib-induced hemoglobin reduction in this case and the treatment plan optimization process, to provide a reference for safe clinical medication.

【Keywords】 Upadacitinib; Crohn's disease; Decreased hemoglobin; Adverse drug reactions

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507025

基金项目: 安徽省自然科学基金项目 (1508085QH166); 安徽医科大学校科研基金项目 (2022xkj154)

通信作者: 汪燕燕, 硕士, 副主任药师, Email: wyybj2007@163.com

<https://ywlxbx.whuznhmedj.com/>

乌帕替尼是一种 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂。JAK 是免疫激活和细胞因子释放过程中的信号转导和转录激活因子途径的重要组成部分, 可通过磷酸化激活信号转导和转录活化因子, 进而调节细胞内基因表达等活动。乌帕替尼能在 JAK 位点调节此信号传导通路, 阻滞 JAK 的磷酸化和转录因子的活化^[1], 减少 T 细胞活化和促炎细胞因子的释放, 从而影响血细胞生成的细胞过程和免疫细胞功能。乌帕替尼已被批准用于治疗克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎、特应性皮炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎等疾病^[2-3]。近年来, 随着选择乌帕替尼治疗 CD 的患者群体不断增多, 其不良反应的发生情况也随之增加。乌帕替尼的不良反应包括头痛、恶心、关节痛、低密度脂蛋白水平升高、感染、发热、恶性肿瘤、带状疱疹, 肌酸磷酸激酶升高、中性粒细胞减少/淋巴细胞减少、贫血和痤疮^[4-6]。目前国内外尚未形成关于乌帕替尼不良反应的具体诊疗方案, 对临床诊治工作也有一定的挑战。基于此, 本文将报道 1 例乌帕替尼致血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 降低的案例, 并对该病例中乌帕替尼致 Hb 降低的临床特点和后续治疗方案优化进行分析, 旨在为临床安全用药提供参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 病史简介

患者, 男, 2017 年 5 月 14 日在当地医院行“阑尾切除术”后出现发热, 腹部可触及一包块。2017 年 7 月 7 日当地医院全腹部 CT 示: 回盲部肠管壁增厚, 其周可见少许絮状稍高密度影。窦道造影检查提示肠瘘, 予以肠内营养混悬液 500 mL, po, bid。2017 年 10 月 21 日结肠镜检查见大片状不规则溃疡及充血水肿, 肠腔为不规则溃疡及铺路石样改变, 表面渗血, 伴肠腔轻度狭窄, 考虑为 CD, 予美沙拉嗪肠溶片 1 g, po, tid。2018 年 2 月 1 日患者因腹痛进行性加重就诊于安徽医科大学第一附属医院 (以下简称“我院”) 消化内科, 复查肠镜示: 进镜至横结肠, 因肠腔狭窄无法持续进镜, 直肠、乙状结肠黏膜散在点状出血、糜烂, 距肛缘 65~75 cm 处横结肠呈鹅卵石样改变, 见片状及裂隙样溃烂, 底覆脓苔, 并见大量炎性息肉, 病理检查提示 (横结肠) 黏

膜慢性炎伴糜烂、坏死、肉芽组织形成及急慢性炎细胞浸润。予美沙拉嗪肠溶片 1 g, po, qid 和美沙拉嗪灌肠液睡前 1 袋灌肠等处理。2018 年 6 月 22 日结合病史、肠镜及病理结果, 明确诊断为 CD, 予英夫利西单抗静脉注射治疗。排除禁忌后, 于 2018 年 7 月 19 日第 1 次给予英夫利西单抗 300 mg, iv, 此后规律行 40 次英夫利西单抗治疗。2024 年 2 月 3 日患者再次出现腹痛, 大便每日 2~3 次, 查钙卫蛋白 $1\ 800\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 考虑英夫利西单抗治疗效果不佳, 于 2024 年 3 月 8 日、5 月 3 日改行乌司奴单抗 390 mg, iv 治疗 2 次, 腹痛腹泻未见明显改善, 大便每日 3~4 次, 考虑乌司奴单抗疗效欠佳。

2024 年 6 月 12 日, 患者因确诊 CD 7 年, 近期腹痛加重, 大便每日 4~5 次, 就诊于我院。实验室检查: 白细胞计数 (white blood cell, WBC) $5.36 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞计数比例 (neutrophilic granulocyte, N) 55%, 红细胞计数 (red blood cell, RBC) $4.10 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, Hb $136\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数 (blood platelet, Plt) $450 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 白蛋白 (albumin, Alb) $36\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。复查排除禁忌后, 给予乌帕替尼缓释片 (艾伯维有限公司, 规格: 15 mg, 批号: 1215984) 45 mg, po, qd。7 月 28 日开始患者出现发热, 最高体温 $39.6\ ^\circ\text{C}$, 几乎每天均有发热, 物理降温等对症治疗效果欠佳, 自行服用尼美舒利退热。病程中患者饮食尚可, 睡眠欠佳, 小便正常, 大便每日 1~2 次, 为稀便, 近期体重无明显变化。8 月 10 日再次来我院消化内科门诊就诊。患者既往身体状况良好, 否认高血压、心脏病等病史, 否认药物、食物及其他过敏史。门诊拟“CD 伴发热”收入院。入院体检: 神清, 精神可, 皮肤黏膜苍白, 浅表淋巴结未及肿大, 双肺呼吸音清, 心律齐, 各瓣膜未闻及明显病理性杂音, 腹软, 无压痛及反跳痛, 无肝肾区叩击痛, Murphy 征 (-), 移动性浊音 (-), 肠鸣音正常, 双下肢无浮肿。

1.2 诊疗经过

8 月 10 日入院后完善相关检查: WBC $11.97 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N 48.8%, RBC $3.19 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, Hb $82\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $1\ 067 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) $57.6\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; Alb $32.4\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 钙卫蛋白 $1\ 752\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$; 结核斑点试验、巨细胞病毒、尿常规及粪便培养均无异常。

给予肠内营养液口服，头孢曲松 + 奥硝唑抗感染，依诺肝素钠抗凝治疗。8月12日患者主诉乏力，体温正常。实验室检查：WBC $6.76 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，RBC $2.59 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Hb $76 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，Plt $886 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；CRP $92.7 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；Alb $25.2 \text{ g} \cdot L^{-1}$ 。腹、盆腔 CT 平扫 + 增强示：肠管多发阶段性增厚，伴肠系膜淋巴结肿大，提示炎性病变可能。加用人血白蛋白 10 g，ivd，联合人促红素 4 000 IU，im，同时予肠内营养口服。8月17日患者仍诉乏力，无发热，WBC $19.57 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 79.9%，RBC $2.76 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Hb $72 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，Plt $953 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；CRP $5.63 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；Alb $34.2 \text{ g} \cdot L^{-1}$ 。血液科会诊意见：既往骨髓检测报告无异常，排除血液系统疾病，考虑此次 Plt 升高炎症相关可能性大。停用促红素，给予阿司匹林肠溶片 100 mg，po，qd+ 羟苯磺酸钙片 1 g，po，tid。8月20日患者再次出现发热，WBC $19.57 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 79.9%，RBC $2.76 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Hb $72 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，Plt $953 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；CRP $5.63 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；Alb $34.2 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ；肿瘤四项无异常。影像科会诊意见：考虑结肠脓肿。医嘱停用乌帕替尼缓释片、头孢曲松、奥硝唑，改为哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗。8月22日患者一般情况尚可，体温恢复正常。WBC $8.16 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 72.5%，RBC $2.48 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Hb $68 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，Plt $728 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Alb $35 \text{ g} \cdot L^{-1}$ 。与患者沟通后，调整治疗方案为维得利珠单抗 300 mg，ivd，qd。8月24日患者体温正常，无特殊不适，予

羟苯磺酸钙片、左氧氟沙星片、奥硝唑片带药出院。出院后随访，患者未再出现发热、腹痛，大便正常，Hb 水平缓慢上升，Plt 持续下降。

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性评价

患者出现 Hb 水平急剧下降，分析其原因，首先考虑非药物因素。经仔细询问，患者服用乌帕替尼期间饮食结构无明显改变，同时血液科会诊排除血液系统疾病。患者使用乌帕替尼前 Hb 接近正常。使用乌帕替尼后 Hb 水平逐渐降低，8月20日停药并给予对症治疗后，Hb 水平逐渐上升，提示 Hb 降低与乌帕替尼的使用呈明显时间相关性。乌帕替尼说明书中已有贫血不良反应的记载，且相关文献^[7]报道乌帕替尼常见的不良事件包括肌酸激酶升高（3%~6%）、贫血（1%~2%）和中性粒细胞减少（1%~5%）等。张坤等^[8]研究指出头孢曲松常见不良反应包括过敏反应、腹泻、白细胞减少等，严重的不良反应包括溶血性贫血、肝炎、脑病；潘敏等^[9]研究发现奥硝唑的不良反应有口干、嗜睡、食欲下降、头晕、胃部不适及白细胞计数下降等；两者均未有 Hb 降低的报道。综上分析，采用 Naranjo's 评估量表^[10]对不良反应与可疑药物进行关联性评价，评分为 7 分（表 1），评价结果为“很可能有关”。

2.2 乌帕替尼引起Hb降低的可能机制

乌帕替尼是一种选择性 JAK1 抑制剂，对

表1 乌帕替尼致Hb降低的Naranjo's评估量表

Table 1. Naranjo's Assessment Scale for Upadacitinib-induced hemoglobin reduction

相关问题	问题分值			问答	得分	理由
	是	否	未知			
1. 该不良反应是否有结论性报告？	+1	0	0	是	1	相关文献和说明书均有报道
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生？	+2	-1	0	是	+2	服药后出现
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解？	+1	0	0	是	+1	停药后缓解
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现？	+2	-1	0	未知	0	未再使用
5. 是否存在其他原因可引起该不良反应？	-1	+2	0	否	+2	可排除其他原因
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现？	-1	+1	0	未知	0	未应用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？	+1	0	0	未知	0	未测血药浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量降低而缓解？	+1	0	0	未知	0	未知
9. 患者是否曾暴露于同类药物并出现类似反应？	+1	0	0	未知	0	未知
10. 是否存在任何客观证据证实该不良反应？	+1	0	0	是	+1	用药后Hb值降低
总分值					7	

注：总分值≥9分，表示可疑药物与不良反应的关联性为肯定有关；5~8分为很可能有关；1~4分为可能有关；≤0分为可疑。

JAK2 和 JAK3 的抑制作用较弱。细胞实验^[11]结果显示,乌帕替尼对 JAK1 的选择性分别比 JAK2、JAK3 高 40 倍、130 倍。Kontzias 等^[12]研究表明 JAK1 和 JAK2 的细胞因子受体既存在相同部分,也有各自独有的部分。JAK1 抑制 γ c 家族 II 类细胞因子受体家族会造成淋巴系统发育严重受损和多种细胞因子的信号传导缺陷,导致感染和高脂血症的发生。JAK2 参与红细胞生成、血小板活化和骨髓造血等功能,抑制促红细胞生成素受体、血小板生成素受体、干扰素 γ 和 β c 家族 -IL-3、IL-5、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子会导致红细胞生成、骨髓生成受损^[13]。因此,JAK2 对红细胞生成、血小板生成和髓细胞生成的调节至关重要^[14]。JAK2 的抑制及其在涉及造血的细胞因子信号传导中的作用而引起的常见不良事件是贫血和中性粒细胞的减少^[15]。McInnes 等^[16]发现在使用外周血单核细胞进行的体外实验中乌帕替尼会导致外周血 Hb 下降。相关研究^[17-19]指出,相对于乌帕替尼 15 mg 治疗剂量,服用较高剂量(每天 30 mg)的患者更容易出现贫血(4.1%)。由此考虑患者 Hb 下降可能是乌帕替尼对 JAK2 的抑制作用导致。

2.3 乌帕替尼致Hb降低的防治

黄格日勒等^[20]报道指出乌帕替尼不良反应发生率高于其他 JAK 抑制剂,并且乌帕替尼不良反应发生率与剂量相关,剂量越大发生不良反应可能性越大。Friedberg 等^[21]报道,当患者出现由乌帕替尼导致的痤疮、高血压、贫血、腹痛和肝酶升高等不良反应时,需停止使用该药。同时说明书中明确指出对于 Hb 水平较低(即低于 $80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)的患者,应避免开始使用乌帕替尼治疗,或中断已有的治疗,待 Hb 恢复至 $80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 及以上,可以继续给药。同时建议患者在服用乌帕替尼期间密切监测血常规,减少药品不良反应伤害。目前越来越多的 CD 患者使用乌帕替尼治疗,临床药师需要重点关注药物的使用指征及安全性。本例患者选择乌帕替尼治疗过程中,出现了 Hb 降低的不良反应,对临床诊治工作带有一定挑战。临床药师通过积极查阅文献,协助临床医生明确乌帕替尼导致 Hb 降低的相关性,临床医师及时更换治疗方案,减少药物不良反应伤害,临床药师对患者进行相关药物不良反应注意事项的宣教以及出院的

随访,保证了患者药物治疗的安全、有效,使药学服务贯穿始终。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Mudter J, Neurath MF. The role of signal transducers and activators of transcription in T inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2003, 9(5): 332-337. DOI: [10.1097/00054725-200309000-00008](https://doi.org/10.1097/00054725-200309000-00008).
- 2 Baumgart DC, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1302-1315. DOI: [10.1056/NEJMr1907607](https://doi.org/10.1056/NEJMr1907607).
- 3 Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(6): 323-337. DOI: [10.1038/s41575-020-0273-0](https://doi.org/10.1038/s41575-020-0273-0).
- 4 Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials[J]. *Lancet*, 2022, 399(10341): 2113-2128. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5).
- 5 López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(1): 39-48. DOI: [10.1016/j.gastrohep.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.012).
- 6 Mendes-Bastos P, Ladizinski B, Guttman-Yassky E, et al. Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(4): 784-791. DOI: [10.1016/j.jaad.2022.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.012).
- 7 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组,中国老年保健医学研究会皮肤科分会.系统 Janus 激酶抑制剂治疗特应性皮炎专家共识[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2022, 15(3): 129-135. [Environmental and Occupational Dermatology Group, Committee of Dermatology and Venereology, Chinese Association of Integrative Medicine; Dermatology Branch, Chinese Geriatric Health Care Association. Expert consensus on the treatment of atopic dermatitis with systemic Janus kinase inhibitors[J]. *Journal of Practical Dermatology*, 2022, 15(3): 129-135.] DOI: [10.11786/sypfbxxz.1674-1293.20220301](https://doi.org/10.11786/sypfbxxz.1674-1293.20220301).
- 8 张坤,邓燕,欧阳冰,等.基于美国 FAERS 数据库的头孢曲松钠相关药品不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(11): 1389-1393. [Zhang K, Deng Y, Ouyang B, et al. Signal mining and analysis of adverse events related to ceftriaxone sodium based on the FAERS database in the United States[J]. *Chinese Hospital Drug Evaluation and Analysis*, 2024, 24(11): 1389-1393.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.021](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.021).

- 9 潘敏, 蒋金秀, 张正娟. 奥硝唑与甲硝唑治疗厌氧菌性盆腔感染的效果及细菌清除率与不良反应比较 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(1): 110–113. DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.01.029](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.01.029).
- 10 Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897–904. DOI: [10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x).
- 11 Mohamed MF, Bhatnagar S, Parmentier JM, et al. Upadacitinib: mechanism of action, clinical, and translational science[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(1): e13688. DOI: [10.1111/cts.13688](https://doi.org/10.1111/cts.13688).
- 12 Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(4): 464–470. DOI: [10.1016/j.coph.2012.06.008](https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.06.008).
- 13 Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494)[J]. BMC Rheumatol, 2018, 2: 23. DOI: [10.1186/s41927-018-0031-x](https://doi.org/10.1186/s41927-018-0031-x).
- 14 Taylor PC, Choy E, Baraliakos X, et al. Differential properties of Janus kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(2): 298–308. DOI: [10.1093/rheumatology/kead448](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead448).
- 15 Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, et al. JAK inhibitors: ten years after[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(7): 1615–1627. DOI: [10.1002/eji.202048922](https://doi.org/10.1002/eji.202048922).
- 16 McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 183. DOI: [10.1186/s13075-019-1964-1](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1964-1).
- 17 Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (select-next): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2018, 391(10139): 2503–2512. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31115-2).
- 18 Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11): 1454–1462. DOI: [10.1136/annrheumdis-2019-215764](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215764).
- 19 Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (select-monotherapy): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2303–2311. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30419-2).
- 20 黄格日勒, 张文静, 杨宏昕, 等. JAK 抑制剂治疗中重度特应性皮炎有效性和安全性网状 Meta 分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2024, 40(10): 690–698. [Huang GRL, Zhang WJ, Yang HX, et al. Network Meta-analysis of the efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. Chinese Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2024, 40(10): 690–698.] DOI: [10.12144/zgmfskin202410690](https://doi.org/10.12144/zgmfskin202410690).
- 21 Friedberg S, Choi D, Hunold T, et al. Upadacitinib is effective and safe in both ulcerative colitis and Crohn's disease: prospective real-world experience[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(7): 1913–1923. e2. DOI: [10.1016/j.cgh.2023.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.001).

收稿日期: 2025 年 07 月 04 日 修回日期: 2025 年 09 月 28 日
 本文编辑: 周璐敏 杨 燕