

选择性Janus激酶1抑制药Upadacitinib和Filgotinib治疗类风湿性关节炎疗效和安全性的Meta分析[△]

李世琴^{1*}, 李亚玲², 黄毅岚², 叶云², 高珊¹, 钟志容¹, 王述蓉^{2#}(1.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000)

中图分类号 R976 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2130-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.22

摘要 目的:系统评价两种选择性Janus激酶1(JAK-1)抑制药Upadacitinib和Filgotinib治疗类风湿性关节炎的疗效和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、Embase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据和中文科技期刊数据库,检索时限均为自建库起至2019年1月,收集在甲氨蝶呤或其他抗风湿类药物的基础上,安慰剂(对照组)对比Upadacitinib或Filgotinib(试验组)治疗类风湿性关节炎的随机对照试验(RCT),进行资料提取并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件对疗效[按美国风湿病协会标准判断病情缓解20%的患者比例(ACR20)、ACR50、ACR70、28个关节疾病活动度评分(DAS28)<3.2的患者比例]和安全性[不良事件(AE)发生率、严重不良事件(SAE)发生率、感染发生率、严重感染发生率、带状疱疹发生率、肝损害发生率]进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计2738例患者。Meta分析结果显示,试验组患者ACR20[OR=3.37,95%CI(2.80,4.05), $P<0.001$]、ACR50[OR=3.78,95%CI(2.98,4.78), $P<0.001$]、ACR70[OR=4.31,95%CI(3.05,6.09), $P<0.001$]、DAS28<3.2分的患者比例[OR=3.86,95%CI(2.98,5.00), $P<0.001$]、AE发生率[OR=1.33,95%CI(1.11,1.61), $P=0.002$]和感染发生率[OR=1.43,95%CI(1.12,1.81), $P=0.004$]均显著高于对照组,其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:JAK-1抑制药Upadacitinib和Filgotinib在提高类风湿性关节炎患者的ACR20、ACR50、ACR70、DAS28<3.2的患者比例等疗效指标方面较好;不会增加SAE、严重感染、带状疱疹与肝损害的发生率,但会增加患者AE与感染的风险。

关键词 选择性Janus激酶1抑制药; Upadacitinib; Filgotinib; 类风湿性关节炎; Meta分析

Efficacy and Safety of Selective Janus Kinase 1 Inhibitor Upadacitinib and Filgotinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis

LI Shiqin¹, LI Yaling², HUANG Yilan², YE Yun², GAO Shan¹, ZHONG Zhirong¹, WANG Shurong²(1.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy and safety of 2 kinds of selective Janus kinase 1 (JAK-1) inhibitor Upadacitinib and Filgotinib for in the treatment of rheumatoid arthritis, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, Embase, the Cochrane library, CBM, CJFD, Wanfang database and VIP, RCTs about placebo (control group) versus Upadacitinib or Filgotinib for (trial group) in the treatment of rheumatoid arthritis on the basis of methotrexate or other antirheumatic drugs were collected during the establishment of the database to Jan. 2019. Meta-analysis of therapeutic efficacy [the proportion of patients with remission rate of 20% (ACR20), ACR50, ACR70 according to the criteria of American Rheumatism Association, the proportion of patients with 28-joint disease activity score (DAS28)<3.2] and safety [the incidence of adverse event (AE), severe adverse event (SAE), infection, severe infection, herpes zoster, liver injury] were conducted by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, involving 2738 patients. Meta-analysis showed that the proportion of patients with ACR20 [OR=3.37, 95% CI(2.80, 4.05), $P<0.001$], ACR50 [OR=3.78, 95% CI(2.98, 4.78), $P<0.001$] and ACR70 [OR=4.31, 95% CI(3.05, 6.09), $P<0.001$], the proportion of patients with DAS28<3.2 [OR=3.86, 95% CI(2.98, 5.00), $P<0.001$], the incidence of AE [OR=1.33, 95% CI(1.11, 1.61), $P=0.002$], the incidence of infection [OR=1.43, 95% CI(1.12, 1.81), $P=0.004$] in trial group were significantly higher than control group; there was no statistical significance in other indexes ($P>0.05$). CONCLUSIONS: JAK-1 inhibitors Upadacitinib and Filgotinib can improve the effect indexes of

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803019);四川省科技计划项目(No.2017JY0160)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 710136929@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: lyfywsr@163.com

ACR20, ACR50 and ACR70 and the proportion of patients with DAS28<3.2 of rheumatoid arthritis patients; it can not increase the incidence of SAE, severe infection, herpes zoster, liver injury, but can increase the risk of AE and infection.

KEYWORDS Selective Janus kinase 1 inhibitor; Upadacitinib; Filgotinib; Rheumatoid arthritis; Meta-analysis

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)作为一种慢性全身性自身免疫疾病,以持续性破坏多关节的滑膜炎症为主要病变特征^[1]。该病好发于青壮年及少儿,并以女性居多,主要临床表现为晨僵、关节肿痛、软骨破坏、滑膜增生、活动功能损伤等。患者病情若未得到控制,最终可能导致关节破坏、畸形、残疾及器官功能的丧失^[2]。临床上对于RA患者的一线治疗方法仍是甲氨喋呤(Methotrexate, MTX)单独使用或与其他诸如糖皮质激素、非甾体抗炎药等可改善患者病情的抗风湿性药物(Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)联合使用。但仍有一部分患者对以MTX在内的传统DMARDs药物产生耐受,导致患者病情未得到良好的控制甚至加重。因此,找到合适的补充疗法成为临床亟需解决的问题。近年来,靶向小分子药物逐渐成为研发新药的热门领域。但随着小分子Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制药被用于RA的补充疗法后,诸如感染等相关的不良反应也随之暴露^[3]。JAK-1是多种I型或II型炎症因子受体信号转导的关键酶^[4]。Upadacitinib和Filgotinib作为选择性JAK-1抑制药,能选择性地与JAK-1蛋白的氨基酸相互作用,提高对JAK-1的选择性^[5]。目前,关于这类选择性JAK-1抑制药对RA患者的治疗效果仍处于大量临床试验研究中,试验结果表明其疗效显著,其中Upadacitinib治疗类风湿关节炎的新药申请已经在2019年2月被美国FDA接受,并且获得了优先审评资格,Filgotinib正在临床试验阶段,但两种药物尚未有较全面的系统评价。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价两种选择性JAK-1抑制药Upadacitinib(暂译名:乌帕替尼,研究编号:ABT-494)、Filgotinib(暂译名:非戈替尼,研究编号:GLPG0634)治疗RA的疗效和安全性,为其上市及上市后的临床研究提供更多的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外已发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有RA患者符合1987年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)修订标准或者2010年ACR标准或者欧洲抗风湿病联盟分类标准。患者种族不限、国籍不限。疗程的持续时间至少达到4周,以确保出现足够的不良事件(AE),且患者药物治疗前未使用其他JAK抑制药。

1.1.3 干预措施 在联合MTX或其他DMARDs的基础治疗上,试验组患者使用JAK-1抑制药治疗,对照组

患者使用安慰剂治疗。

1.1.4 结局指标 ①按ACR标准判断病情缓解20%的患者比例(ACR20);②ACR50;③ACR70;④28个关节疾病活动度评分(28-joint disease activity score, DAS28)<3.2(低疾病活动度)的患者比例;⑤AE发生率;⑥严重不良事件(SAE)发生率;⑦感染发生率;⑧严重感染发生率;⑨带状疱疹发生率;⑩肝损害发生率。其中①~④为疗效指标,剩余为安全性指标。

1.1.5 排除标准 ①未公开发表或已发表仅有摘要的文献;②无法获取全文的文献;③同一试验数据重复发表的文献;④无法提取所需结局指标且联系作者未果的文献;⑤试验为非RCT的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Medline、Embase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊数据库。各数据库的检索时限均限定为从建库起至2019年1月。中文检索词包括:“类风湿性关节炎”“JAK抑制药”“JAK-1抑制药”“ABT-494”“GLPG0634”“非戈替尼”“乌帕替尼”等。英文检索词包括:“ABT-494”“GLPG0634”“Selective JAK-1 Inhibitor”“Selective Janus kinase 1 inhibitor”“Rheumatoid arthritis”“Filgotinib”“Upadacitinib”“Randomized controlled trial”等。检索均采用主题词与自由词搭配的方式。

1.3 资料提取和质量评价

所有文献均由两名研究人员根据纳入与排除标准独立筛选临床研究,提取资料并进行交叉核对。如出现意见分歧无法达成一致,则交由第三方评价人员协助进行再评估。提取内容主要有第一作者及发表年份、例数、年龄、性别、各项干预措施、疗程、各项结局指标等。采用Cochrane协作网推荐的系统评价员手册5.1.0风险偏倚评估工具对所纳研究进行方法学质量评估,评估的内容包括随机分配方法、分配方案隐藏、是否对参与人员采用盲法、结果数据的完整性、意向性分析(ITT)及其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用系统评价软件Rev Man 5.3对各项效应指标进行Meta分析。采用比值比(Odds ratio, OR)及其95%置信区间(CI)作为计数资料的效应指标,采用均数差(MD)及其95%CI作为计量资料的效应指标。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性分析,检验水准为 $\alpha=0.1$,结合 I^2 进行判断,若各项研究无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型;反之,则进一步分析异质

性来源,在排除临床异质性的干扰后,则采用随机效应模型。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息及方法学评价结果

初步检索出相关文献352篇,排除不能获取全文的、重复发表的、综述性的、药动学及其他不符合主题的文献后初步得到15篇,阅读全文后排除无可用结局指标的,非RCT的文献后最终纳入7篇文章^[6-12],8项RCT合计2738例患者(Vanhoutte F等^[10]的文献中报道了两项RCT,以a,b表示分别进行统计)。所有研究纳入语种均为英文且研究的基线资料基本均衡。8项RCT^[6-12]均为随机双盲对照试验,对研究过程中的失访退出情况均有记录。5项RCT^[6-7,9,11-12]详细记录了随机分配方法。纳入文献研究总体质量评估较高。患者纳入研究的基本信息见表1,偏倚风险评估结果见图1、图2,质量评估结果见表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of the included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄(x±s), 岁		性别,例数		干预措施	疗程,周	结局指标	
			男性	女性	男性	女性				
Kremer JM(2016) ^[6]	试验组	55	57±13	12	43	Upadacitinib 3 mg,bid	12	①②③④		
		55	56±12	12	43				6 mg,bid	⑤⑥⑦⑧
		55	59±11	10	45				12 mg,bid	⑨⑩
		55	57±12	13	42				18 mg,bid	
	对照组	56	58±12	8	48	安慰剂				
Genovese MC(2016) ^[7]	试验组	50	53±12	10	40	Upadacitinib 3 mg,bid	12	①②③④		
		50	55±12	16	34				6 mg,bid	⑤⑥⑦⑧
		50	56±12	9	41				12 mg,bid	⑨⑩
		50	55±14	8	42				18 mg,bid	
	对照组	49	56±12	7	42	24 mg,qd				
Burmester GR(2018) ^[8]	试验组	221	55.3±11.5	39	182	Upadacitinib 15 mg,qd	12	①②③④		
		219	55.8±11.3	47	172				30 mg,qd	⑤⑥⑦⑧
		221	56.0±12.2	55	166				安慰剂	⑨⑩
		221	56.3±11.3	27	137				Upadacitinib 15 mg,qd	①②③④
	对照组	165	57.3±11.6	27	138	30 mg,qd		⑤⑥⑦⑧		
Genovese MC(2018) ^[9]	试验组	164	56.3±11.3	27	137	Upadacitinib 15 mg,qd	12	①②③④		
		165	57.3±11.6	27	138				30 mg,qd	⑤⑥⑦⑧
		169	57.6±11.4	26	143				安慰剂	⑨⑩
		169	57.6±11.4	26	143				安慰剂	
	对照组	169	57.6±11.4	26	143	安慰剂				
Vanhoutte F(2017a) ^[10]	试验组	12	18~70	未报道	未报道	Filgotinib 200 mg,qd	4	①②③⑦		
		12							100 mg,bid	
		12							安慰剂	
		12							安慰剂	
	对照组	12				安慰剂				
Vanhoutte F(2017b) ^[10]	试验组	17	18~70	未报道	未报道	Filgotinib 30 mg,qd	4	①②③⑦		
		22							75 mg,qd	
		15							150 mg,qd	
		20							300 mg,qd	
	对照组	17				安慰剂				
Westhovens R(2016) ^[11]	试验组	82	53±1.5	13	69	Filgotinib 50 mg,qd	24	①②③⑤		
		85	52±1.4	20	65				100 mg,qd	⑥⑦⑧⑨
		86	55±1.3	11	74				200 mg,qd	
		86	52±1.4	18	68				25 mg,bid	
	对照组	85	55±1.3	20	65	50 mg,bid				
Kavanaugh A(2017) ^[12]	试验组	72	52±1.6	10	62	Filgotinib 50 mg,qd	12	①②③⑤		
		70	53±1.4	17	53				100 mg,qd	⑥⑧
		69	52±1.4	9	60				200 mg,qd	
		72	52±1.4	16	56				安慰剂	
	对照组	72	52±1.4	16	56	安慰剂				

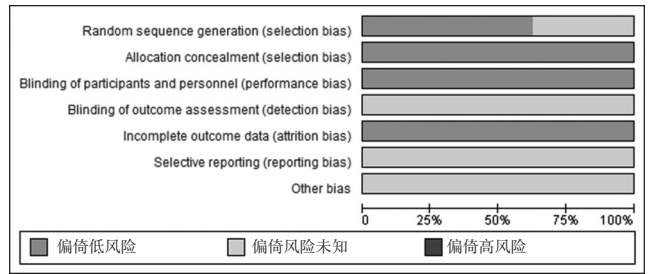


图1 偏倚风险条图

Fig 1 Bar chart of bias risk

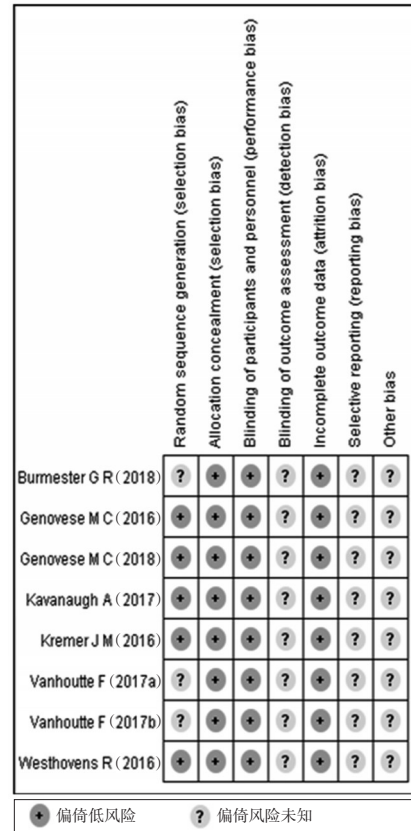


图2 偏倚风险总图

Fig 2 Total chart of bias risk

表2 纳入研究的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation results of the included studies

第一作者及发表年份	随机方法	盲法	分配隐藏	失访/退出	ITT	其他偏倚
Kremer JM(2016) ^[6]	交互式语音系统	双盲	提及	提及	是	不清楚
Genovese MC(2016) ^[7]	交互式语音系统	双盲	提及	提及	是	不清楚
Burmester GR(2018) ^[8]	不清楚	双盲	提及	提及	是	不清楚
Genovese MC(2018) ^[9]	交互式语音系统	双盲	提及	提及	是	不清楚
Vanhoutte F(2017a) ^[10]	不清楚	双盲	提及	提及	是	不清楚
Vanhoutte F(2017b) ^[10]	不清楚	双盲	提及	提及	是	不清楚
Westhovens R(2016) ^[11]	互动电话及网络回应系统	双盲	提及	提及	是	不清楚
Kavanaugh A(2017) ^[12]	互动电话及网络回应系统	双盲	提及	提及	是	不清楚

2.2 Meta分析结果

2.2.1 ACR20 8项RCT^[6-12](2738例患者)报道了ACR20,各研究间无统计学异质性($P=0.4, I^2=3%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者

ACR20显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.37, 95% CI(2.80, 4.05), $P<0.001$]。亚组分析提示, Upadacitinib[OR=3.38, 95% CI(2.71, 4.22), $P<0.001$]和 Filgotinib[OR=3.34, 95% CI(2.40, 4.66), $P<0.001$]的

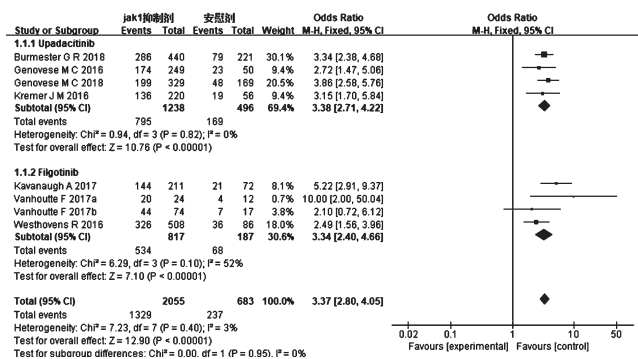


图3 ACR20的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ACR20

ACR20均高于安慰剂,差异均有统计学意义,详见图3。
2.2.2 ACR50 8项RCT^[6-12](2 738例患者)报道了ACR50,各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者ACR50显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.78, 95% CI(2.98, 4.78), $P<0.001$]。亚组分析提示, Upadacitinib[OR=3.68, 95% CI(2.78, 4.86), $P<0.001$]和 Filgotinib[OR=4.03, 95% CI(2.58, 6.29), $P<0.001$]的ACR50均高于安慰剂,差异具有统计学意义,详见图4。

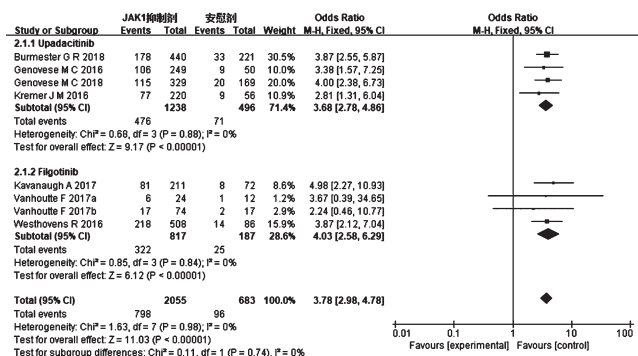


图4 ACR50的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of ACR50

2.2.3 ACR70 6项RCT^[6-9, 11-12](2 611例患者)报道了ACR70,各研究间无统计学异质性($P=0.85, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者ACR70显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=4.31, 95% CI(3.05, 6.09), $P<0.001$]。详见图5。

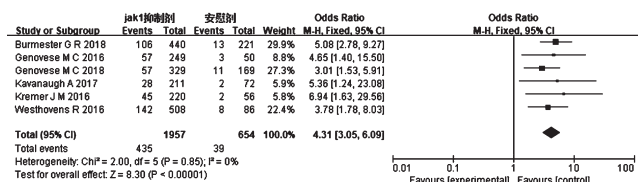


图5 ACR70的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of ACR70

2.2.4 DAS28<3.2的患者比例 4项RCT^[6-9](1 731例患者)报道了DAS28<3.2的患者比例,各研究间无统计学异质性($P=0.19, I^2=37%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者DAS28<3.2的患者比例显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.86, 95% CI(2.98, 5.00), $P<0.001$]。详见图6。

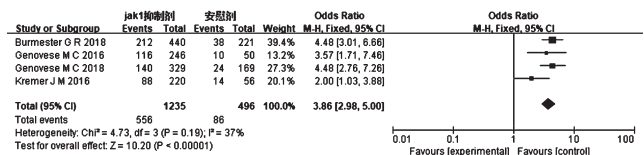


图6 DAS28<3.2的患者比例的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of patients with DAS28<3.2

2.2.5 安全性指标的Meta分析结果 各指标各研究间均无统计学异质性,采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,试验组患者AE发生率[OR=1.33, 95% CI(1.11, 1.61), $P=0.002$]和感染发生率[OR=1.43, 95% CI(1.12, 1.81), $P=0.004$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。其他指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

表3 安全性指标的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of safety indicators

结局指标	纳入研究数	n	I ² , %	合并模型	OR(95%CI)	P
AE发生率	8 ^[6-12]	2 738	6	固定	1.33(1.11,1.61)	0.002
SAE发生率	6 ^[6-9,11-12]	2 611	22	固定	1.08(0.65,1.80)	0.77
感染发生率	7 ^[6-11]	2 389	0	固定	1.43(1.12,1.81)	0.004
严重感染发生率	6 ^[6-9,11-12]	2 545	0	固定	1.23(0.46,3.25)	0.68
带状疱疹发生率	5 ^[6-9,11]	2 262	0	固定	1.02(0.39,2.66)	0.96
肝损害发生率	4 ^[6-9]	1 537	0	固定	1.46(0.64,3.31)	0.36

2.3 敏感性分析

通过改变效应模型对各项指标进行敏感分析,所有结局指标改变模型后Meta分析结果前后比较,未发生翻转。提示敏感性较低,本次Meta分析结果的稳定性较高,详见表4。

表4 敏感性分析的Meta结果

Tab 4 Meta-results of sensitivity analysis

指标	固定效应模型			随机效应模型		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
ACR20	3.37	(2.80,4.05)	<0.001	3.36	(2.78,4.06)	<0.001
ACR50	3.37	(2.80,4.05)	<0.001	3.77	(2.98,4.77)	<0.001
ACR70	3.78	(2.98,4.78)	<0.001	4.22	(2.98,5.96)	<0.001
DAS28<3.2的患者比例	3.86	(2.98,5.00)	<0.001	3.70	(2.63,5.20)	<0.001
AE发生率	1.33	(1.11,1.61)	0.002	1.33	(1.09,1.62)	0.004
SAE发生率	1.08	(0.65,1.80)	0.77	0.96	(0.51,1.82)	0.91
感染发生率	1.43	(1.12,1.81)	0.004	1.40	(1.10,1.79)	0.006
严重感染发生率	1.23	(0.46,3.25)	0.68	1.01	(0.34,3.02)	0.98
带状疱疹发生率	1.02	(0.39,2.66)	0.96	0.88	(0.33,2.36)	0.80
肝损害发生率	1.46	(0.64,3.31)	0.36	1.43	(0.63,3.25)	0.39

2.4 发表偏倚分析

通过漏斗图对ACR20和AE发生率进行偏倚分析,结果显示散点图呈现不对称性,提示存在一定的发表偏

倚, 详见图7、图8。

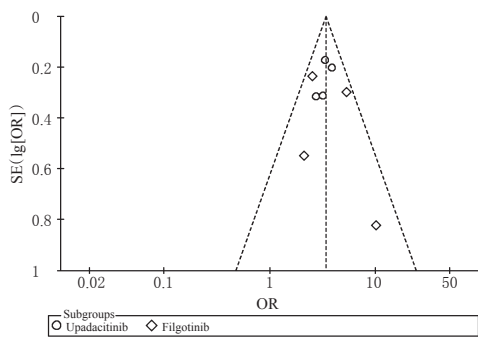


图7 ACR20的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of ACR20

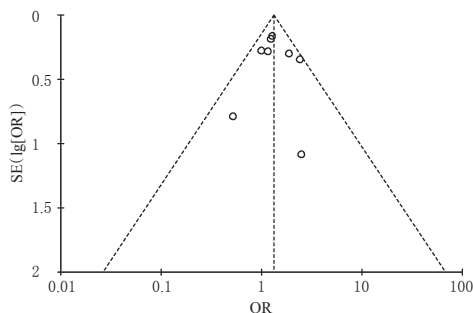


图8 AE发生率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of AE

3 讨论

RA作为一种自身免疫性疾病,其具体的发病机制仍旧在探索中,因此临床上至今未有明确的特效药物可根治RA。现临床上常用免疫抑制药、非甾体抗炎药及一些植物药来调节患者的免疫系统,但在治疗过程中常常存在疾病复发、患者耐受能力差等诸多问题^[13]。近年研究表明,JAK参与介导多种与RA有关的细胞因子的信号传导,使用JAK抑制药可通过抑制或阻断细胞内的各条信号通路,从而减少细胞因子和各种炎症因子的产生^[14],进而改善RA患者关节受损的各种症状,随着诸如托法替尼等JAK抑制药被批准用于MTX等传统DMARDs药物反应不足或无法耐受的RA患者的补充疗法后^[14],关于药物在JAK家族通路中的研究也逐渐增多,成为治疗RA的新型药物中的热点^[15]。但非选择性JAK抑制药被美国FDA批准用于治疗RA研究后,随着更多关于该类抑制药的研究展开,其存在的一些弊端也逐渐在临床研究中显露出来。如托法替尼会造成其血液毒副作用以及感染、肝损害等不良作用的增加^[16],故新型的选择性JAK抑制药成为治疗RA研发药物新的目标。

本文对两种选择性JAK-1抑制药Upadacitinib和Filgotinib的疗效和安全性进行了Meta分析,结果显示两种药物在疗效方面的各项指标诸如ACR20、ACR50、ACR70或DAS28<3.2的患者比例均明显高于对照组。在安全评价方面,AE、感染发生率有所增加,其他不良反应诸如肝损害、带状疱疹、严重感染发生率等均与对

照组比较差异无明显统计学意义,提示其不增加患者肝损害、带状疱疹等不良反应的发生率,故选择性JAK-1抑制药有望成为对MTX及其他DMARDs反应不足或无法耐受的患者更精准的补充治疗方案,使患者在得到较好疗效的同时不会增加相关的不良反应发生率。

本文的局限性包括:(1)2个药物尚未广泛用于临床,所纳入研究的样本量有限;(2)对对照组干预措施仅限于安慰剂,而与其他DMARDs的疗效对比欠缺,故进一步的疗效还需更多的临床试验进一步验证;(3)语种仅限于英文与中文,对于其他语种的相关研究未纳入。

综上,JAK-1抑制药在取得较好疗效的同时,可能会增加AE、感染风险,但不增加带状疱疹、肝损害等其他的不不良反应发生率,为RA治疗提供了较乐观的前景。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

- [1] 袁伟,徐飞,杨君义.新型治疗类风湿关节炎药物:Janus激酶抑制药巴瑞替尼[J].中国新药与临床杂志,2017,36(10):582-585.
- [2] TOBÓN J, YOUINOU P, SARAUX A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 35(1):10-14.
- [3] DOUGADOS M, HEIJDE DVD, CHEN YC, et al. LB0001-Baricitinib, an oral janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to CDMAARD therapy: results of the phase 3 RA-build study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6539.
- [4] HAAN C, ROLVERING C, RAULF F, et al. Jak1 has a dominant role over jak3 in signal transduction through γ c-containing cytokine receptors[J]. *Chem Biol*, 2011, 18(3):314-323.
- [5] VAN ROMPAEY L, GALIEN R, VAN DER AAR EM, et al. Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases[J]. *J Immunol*, 2013, 191(7):3568-3577.
- [6] KREMER JM, EMERY P, CAMP HS, et al. A phase II b study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(12):2867-2877.
- [7] GENOVESE MC, SMOLEN JS, WEINBLATT ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase II b study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(12):2857-2866.
- [8] BURMESTER GR, KREMER JM, VAN FDB, 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):

骨肉瘤患者3种基因多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应相关性的Meta分析^Δ

宋再伟^{1,2,3*}, 刘爽^{1,2,3}, 易湛苗^{1,2,3}, 张恩瑶¹, 赵荣生^{1,3#} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R738.1; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2135-09

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.23

摘要 目的: 系统评价骨肉瘤患者亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、还原性叶酸载体1(RFC1)、多药耐药基因1(MDR1)基因多态性对大剂量甲氨蝶呤不良反应的影响, 为大剂量甲氨蝶呤临床个体化用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Medline、Embase、clinical trials.gov、中国知网、万方数据和生物医学文献数据库, 收集 MTHFR C677T/A1298C、RFC1 G80A、MDR1 C3435T 不同基因多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应相关性的队列研究, 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取后, 采用纽卡斯尔-渥太华量表进行质量评价后, 采用 Rev Man 5.3、Microsoft Excel 2016 对大剂量甲氨蝶呤相关不良反应(血液毒性与骨髓抑制、肝毒性、肾毒性、口腔黏膜炎、消化道毒性、整体不良事件)发生率等结局指标进行 Meta 分析与描述性分析。结果: 共纳入 8 项队列研究, 合计 608 例患者。报告 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、RFC1 G80A、MDR1 C3435T 多态性相关的结局指标分别有 6、5、4、2 项。Meta 分析与描述性分析结果表明, MTHFR C677T 多态性与 G3-4 肾毒性[TT/CT vs. CC; OR=12.35, 95% CI(3.28, 46.42), $P<0.001$]、G3-4 口腔黏膜炎[T vs. C; OR=2.04, 95% CI(1.06, 3.93), $P=0.03$]、口腔黏膜炎[TT vs. CT/CC; OR=2.27, 95% CI(1.20, 4.27), $P=0.01$]、肾毒性($P<0.05$)的发生风险显著相关; MTHFR A1298C 多态性与 G3-4 肝毒性、G3-4 肾毒性、G3-4 口腔黏膜炎有关, 但均无显著相关性($P>0.05$); RFC1 G80A 多态性与血液毒性、肝毒性、肾毒性、消化道毒性均无显著相关性($P>0.05$); MDR1 C3435T 多态性与口腔黏膜炎有显著相关性($P<0.05$), 与血液毒性、肝毒性均无显著相关性($P>0.05$)。结论: MTHFR C677T 突变可能导致大剂量甲氨蝶呤不良反应发生风险增加, MTHFR A1298C 多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应无显著相关性, RFC1 G80A 或 MDR1 C3435T 多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应的研究较少, 相关性尚不明确。

关键词 大剂量甲氨蝶呤; 不良反应; 骨肉瘤; 基因多态性; Meta 分析

a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2503-2512.

[9] GENOVESE MC, FLEISCHMANN R, COMBE B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2513-2524.

[10] VANHOUTTE F, MAZUR M, VOLOSHYN O, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of filgotinib, a selective janus kinase 1 inhibitor, after short-term treatment of rheumatoid arthritis: results of two randomized phase II A trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(10): 1949-1959.

[11] WESTHOVENS R, TAYLOR PC, ALTEN R, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 76(6): 998-1008.

[12] KAVANAUGH A, KREMER J, PONCE L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1009-1019.

[13] 张溢凡. JAK 抑制药在类风湿性关节炎治疗中的研究进展[J]. *精细化工中间体*, 2018, 48(3): 10-14.

[14] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. Erratum to JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. *Drugs*, 2017, 77(8): 939.

[15] CLARK JD, FLANAGAN ME, TELLIEZ JB. Discovery and development of janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(12): 5023.

[16] GHORESCHI K, JESSON MI, LI X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550) [J]. *J Immunol*, 2011, 186(7): 4234-4243.

(收稿日期: 2019-02-23 修回日期: 2019-04-24)
(编辑: 刘明伟)

Δ 基金项目: 国家重点研发计划——纳米科技重点专项项目 (No. 2017YFA0205600).

* 药师。研究方向: 临床药学与循证药学。电话: 010-82266675。E-mail: songzw445@126.com

通信作者: 主任药师, 教授。研究方向: 临床药物治疗评价、治疗药物监测与个体化治疗、循证药学。电话: 010-82265810。E-mail: zhao_rongsheng@163.com