

Apremilast 不同用药方案治疗银屑病关节炎的疗效和安全性的系统评价[△]

龚小芳^{1,2*}, 杨婷³, 何成松⁴, 冯碧敏², 叶云², 邹榆红¹, 王国俊^{1#}(1.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 3.重庆市荣昌区人民医院药剂科, 重庆荣昌 402460; 4.西南医科大学附属医院风湿免疫科, 四川泸州 646000)

中图分类号 R751.05;R758.4^{*} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2985-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.24

摘要 目的:系统评价 Apremilast 不同用药方案治疗银屑病关节炎的疗效和安全性,以探讨临床最佳用药方案(剂量、给药频率、疗程)。方法:计算机检索万方数据、维普网、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Ebsco 和 Cochrane 图书馆、“www.clinicaltrials.gov”等,检索时限均为建库起至 2018 年 3 月 27 日,收集不同用药方案的 Apremilast(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗银屑病关节炎疗效[达到美国风湿病学会(ACR)评分标准改善程度 $\geq 20\%$ (ACR20)的患者比例(ACR20 应答率)、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)评分]和安全性(不良反应发生率)的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后,采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项研究,合计 2 443 例患者。Meta 分析结果显示,从日剂量看,无论疗程为 16 周或 24 周,日剂量 40、60 mg 患者的 ACR20 应答率、HAQ-DI 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);日剂量 40 mg 的患者腹泻[OR=0.69, 95% CI(0.50, 0.95), $P=0.02$]、头痛[OR=0.65, 95% CI(0.44, 0.95), $P=0.03$]、恶心[OR=0.56, 95% CI(0.40, 0.77), $P=0.000 5$]的发生率显著低于日剂量 60 mg 的患者。从用药频率看,相同日剂量(40 mg)下, qd 或 bid 患者的 ACR20 应答率、HAQ-DI 评分、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。从疗程看,当日剂量为 40 mg 时,给药 16 周和 24 周患者的 ACR20 应答率、HAQ-DI 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);当日剂量为 60 mg 时,给药 16 周患者的 ACR20 应答率显著高于给药 24 周[OR=1.35, 95% CI(1.08, 1.71), $P=0.01$],但 HAQ-DI 评分比较,差异无统计学意义($P=0.78$)。但敏感性分析发现,剔除某异质性较大的研究后,疗程为 16 周时,日剂量 40 mg 患者的 ACR20 应答率显著低于日剂量 60 mg 的患者[OR=0.71, 95% CI(0.55, 0.92), $P=0.02$];其余结果无明显改变。结论:Apremilast 治疗银屑病关节炎,日剂量 60 mg 疗效较日剂量 40 mg 有优势,但随着用药时间延长,该优势逐渐减弱;16 周的疗程可能已经足够,用药时间延长并未显著增加疗效;但具体用药方案仍应综合考虑患者的个体差异、依从性及经济负担。上述结果尚需更多高质量的临床研究加以验证。

关键词 银屑病关节炎; Apremilast; 随机对照试验; Meta 分析; 疗效; 用药方案

Therapeutic Efficacy and Safety of Different Dosage Regimens of Apremilast in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review

GONG Xiaofang^{1,2}, YANG Ting³, HE Chengsong⁴, FENG Bimin², YE Yun², ZOU Yuhong¹, WANG Guojun¹(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Chongqing Rongchang District People's Hospital, Chongqing Rongchang 402460, China; 4. Dept. of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of different dosage regimens of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis, and to investigate the optimal dosage regimens (dose, frequency of dosing, treatment course). **METHODS:** Retrieved from Wanfang database, VIP, CJFD, CBM, PubMed, Embase, Ebsco and Cochrane library, “www.clinicaltrials.gov”, randomized controlled trial (RCTs) about therapeutic efficacy [the proportion of patients with ACR scoring criteria improvement degree $\geq 20\%$ (ACR20 response rate); HAQ-DI score] and safety [the incidence of adverse drug event] of different regimens of apremilast (trial group) versus placebo (control group) in treatment of psoriatic arthritis were collected from database establishment to March 27, 2018. After quality evaluation and data extraction for clinical studies meeting inclusion

[△] 基金项目:四川省科技厅与泸州市人民政府、泸州医学院联合科研专项资金计划项目(No.川科发计[2014]10号)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: gongxf.1205@qq.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:临床药学。电话:0830-3165750。E-mail: wanggj7532@163.com

criteria, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 statistical software. **RESULTS:** Totally 6 studies were included, involving 2 443 patients. The results of Meta-analysis showed that for daily dose, there was no statistical significance in ACR20 response rate or HAQ-DI score among patients with daily dose of 40, 60 mg whether treatment

course was 16 weeks or 24 weeks (all $P>0.05$). The incidence of diarrhea [OR=0.69, 95% CI(0.50,0.95), $P=0.02$], headache [OR=0.65, 95% CI(0.44,0.95), $P=0.03$] and nausea in patients with daily dose 40 mg were significantly lower than patients with daily dose 60 mg. For dosing frequency, there was no statistical significance in ACR20 response rate, HAQ-DI score or the incidence of ADR among patients receiving same daily dose (40 mg) once a day or twice a day. For treatment course, when the daily dose was 40 mg, there was no statistical significance in ACR20 response rate and HAQ-DI score between 16 weeks and 24 weeks (all $P>0.05$). When the daily dose was 60 mg, ACR20 response rate of patients receiving 16 weeks of treatment was significantly higher than that of patients receiving 24 weeks of treatment [OR=1.35, 95% CI(1.08,1.71), $P=0.01$]; there was no statistical significance in HAQ-DI score ($P=0.78$). Sensitivity analysis showed that after excluding the studies with great heterogeneity, when treatment course was 16 weeks, the response rate of ACR20 in patients receiving daily dose of 40 mg was significantly lower than those receiving daily dose of 60 mg [OR=0.71, 95% CI(0.55,0.92), $P=0.02$]. There was no significant change from the original results. CONCLUSIONS: For apremilast in the treatment of psoriatic arthritis, therapeutic efficacy of patients receiving daily dose of 60 mg was better than those of patients receiving daily dose of 40 mg; as the extension of medication time, the advantage gradually weakened. 16 weeks of treatment course may be enough. Prolonged medication duration did not significantly increase therapeutic efficacy. For specific dosage regimens, individual differences, compliance and financial burden should be taken into account. The above results need to be verified by more high-quality clinical studies.

KEYWORDS Psoriatic arthritis; Apremilast; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Dosage regimens

银屑病关节炎(Psoriatic arthritis, PsA)是与银屑病相关的炎性关节病,患者患有银屑病皮疹同时伴关节和周围软组织疼痛、肿胀、压痛、僵硬和运动障碍,部分患者还可能有骶髂关节炎和/或脊柱炎,病程迁延、易复发、出现晚期关节强直^[1]。银屑病患者发生银屑病关节炎比例高达30%,该病在一般人群中的发生率为0.3%~1%^[2]。

银屑病关节炎治疗棘手^[3-4],需兼顾治疗关节炎和银屑病皮损,目前没有系统和规范的治疗方案。治疗目的多限于缓解疼痛和延缓关节破坏,治疗方案因人而异^[5]。治疗药物主要为非甾体消炎药、抗风湿药等传统药物及生物制剂。但上述药物存在许多不足,如尼美舒利、甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、环孢素、来氟米特等^[6-8],不良反应多或疗效差,而依那西普、英夫利西单抗和阿达木单抗等生物制剂^[9-12]价格昂贵。

近年来,磷酸二酯酶4(Phosphodiesterase 4, PDE-4)抑制剂在治疗银屑病和/或银屑病关节炎方面取得较好的临床结果^[13],其可升高细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,通过抑制部分炎性细胞因子的表达及增加抗炎介质的表达来发挥抗炎作用^[14-15]。Apremilast是一种新的口服小分子磷酸二酯酶4抑制剂,可调节炎症介质^[14]。目前研究主要为单一给药方案研究,如Apremilast 20 mg/次, bid,连续给药16、24周;或30 mg/次, bid,连续16、24周^[18-24];不涉及对不同用药方案的评价^[16-17]。对才上市的新药,探讨其用药方案对临床疗效的影响,有助于确定其最佳的用药剂量、用药频率和疗程。故本研究旨在对Apremilast不同用药方案进行系统评价,以期探讨该药的最佳用药方案。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

根据人民卫生出版社《内科学》第8版确诊为银屑病关节炎的患者,性别、年龄及种族不限。

1.1.3 干预措施

试验组患者在三联或二联疗法或单一疗法中使用Apremilast(中文暂译为“阿普斯特”“阿瑞斯特”、商品名为“Otezla”、前期研究代号为“CC-10004”);对照组患者服用等剂量安慰剂。两组剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标

①达到美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)评分标准改善程度 $\geq 20\%$ (ACR20)的患者比例(ACR20应答率);②健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)评分;③不良反应发生情况。

1.1.5 排除标准

①动物实验;②非RCT,包括病例报告、社论、给编辑的信或没有对照组的研究;③研究对象非银屑病关节炎患者;④重复发表;⑤未提供相关结局指标;⑥无法获取全文;⑦未提供充分原始数据且向原作者索取数据无果。

1.2 检索策略

以“阿普斯特”“阿瑞斯特”“银屑病关节炎”“磷酸二酯酶4抑制剂”“Apremilast”“PsA”等为关键词检索万方数据、中文科技期刊数据库、维普网、中国生物医学文献数据库(CBM);以英文检索词“Psoriatic arthritis”“PsA”“Phosphodiesterase 4 inhibitor”“Apremilast”“Otezla”“CC-10004”等检索PubMed、Embase、Ebsco和Cochrane图书馆,检索时限均从建库起至2018年3月27日。同时检索临床试验网(<http://www.clinicaltrials.gov>)。

1.3 资料提取与文献质量评价

按预先设计的资料提取表提取资料,包括纳入研究的一般资料,如作者或临床试验编号、病例数、年龄、用药方案等。由两位研究者根据纳入标准和排除标准独立筛选文献、提取数据,如遇分歧则进行讨论或请第三位研究者裁决。采用偏倚风险工具 Cochrane 5.0.1 对纳入的 RCT 进行偏倚风险分析。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。连续性和二分类数据分别使用加权均数差(WMD)和比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI)表示, χ^2 检验和 I^2 统计评估异质性。如 $P>0.1$ 且 $I^2<50%$, 则采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。如主要结局指标数据丢失或不完整,联系相关作者或赞助商。必要时,按照 Cochrane 手册中的描述,从 95% CI 或标准误差计算标准差值。采用敏感性分析评价该研究所获得结论的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索得到 853 篇相关文献,去重 168 篇,阅读题目和摘要后排除综述类文献、非 RCT、非临床研究、与研究不符等 603 篇,阅读全文后排除重复报道等 76 篇,最终纳入 6 篇文献,共 6 项 RCT^[18,20-24], 合计 2 443 例患者。纳入试验均为随机双盲临床试验,安慰剂对照试验。均口服 Apremilast 治疗银屑病关节炎。纳入研究基本信息见表 1(“√”表示该研究报道了相关指标)。

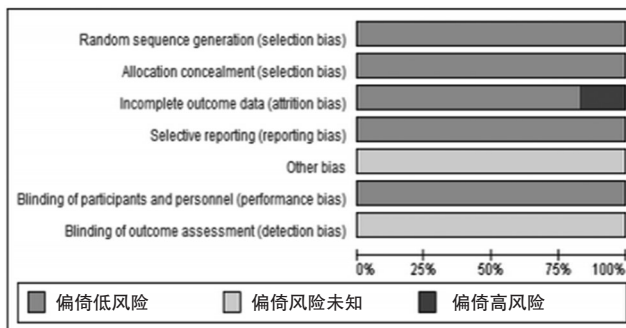
表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

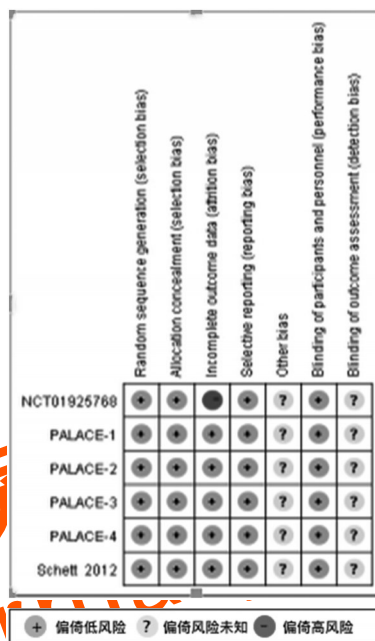
纳入研究	组别	剂量	n	平均年龄,岁	平均病程,年	疗程,周		结局指标		
						16	24	有效性	HAQ-DI	安全性
Schett G(2012) ^[18]	试验组	20 mg, bid	69	51.9	8.4	√	√	√	√	√
	对照组	40 mg, bid	67	49.9	7.6	√	√	√	√	√
(PALACE-1) NCT01172938 ^[20]	试验组	20 mg, bid	168	48.7	7.2	√	√	√	√	√
	对照组	30 mg, bid	168	51.1	7.3	√	√	√	√	√
(PALACE-2) NCT01212757 ^[21]	试验组	20 mg, bid	163	50.9	7.8	√	√	√	√	√
	对照组	30 mg, bid	162	50.5	6.8	√	√	√	√	√
(PALACE-3) NCT01212770 ^[22]	试验组	20 mg, bid	169	49.6	7.7	√	√	√	√	√
	对照组	30 mg, bid	167	49.9	7.5	√	√	√	√	√
(PALACE-4) NCT01307423 ^[23]	试验组	20 mg, bid	175	49.2	3.19	√	√	√	√	√
	对照组	30 mg, bid	176	48.4	3.62	√	√	√	√	√
NCT01925768 ^[24]	试验组	30 mg, bid	110	50.7	4.04	√	√	√	√	√
	对照组	109	48.0	3.59	√	√	√	√	√	√

2.2 文献质量评价结果

纳入 6 项研究^[18,20-24] 总体质量均较高,产生偏倚的风险较低,详见图 1。



A. 条图



B. 总图

图 1 偏倚风险图

Fig 1 Risk of bias

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 日剂量

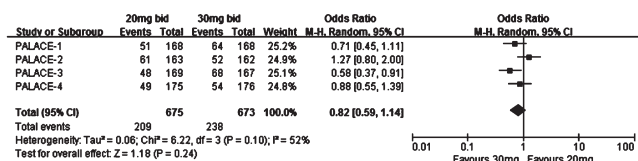
(1) 有效性 (40 mg vs. 60 mg)。日剂量主要涉及 40 mg 和 60 mg, 给药频率均为 bid。给药疗程为 16 周时: 日剂量为 40 mg 时, 16 周试验组患者的 ACR20 应答率 [OR=2.04, 95% CI (1.58, 2.64), $P<0.001$]、HAQ-DI 水平 [WMD=-0.11, 95% CI (-0.16, -0.06), $P<0.001$] 显著优于对照组; 日剂量为 60 mg 时, 16 周试验组患者的 ACR20 应答率 [OR=2.49, 95% CI (1.97, 3.14), $P<0.001$]、HAQ-DI 评分 [WMD=-0.16, 95% CI (-0.21, -0.11), $P<0.001$] 显著优于对照组, 详见表 2。

4 项研究^[20-23] (合计 2 020 例患者) 试验组患者日剂量分别为 40、60 mg, 结果显示, 给药疗程为 16 周时, 日剂量 40 mg 患者的 ACR20 应答率数值上略低于 60 mg 的患者, 但差异无统计学意义 [OR=0.82, 95% CI (0.59, 1.14), $P=0.24$]; 日剂量 40 mg 患者较 60 mg 的患者 HAQ-DI 评分略低, 但差异亦无统计学意义 [WMD=0.05, 95% CI (-0.00, 0.10), $P=0.05$], 详见图 2A、B (图中 Mean Difference 即代表 WMD, 下同)。

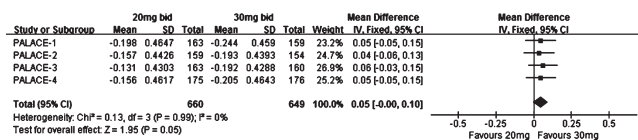
表2 用药16周时,两组患者ACR20应答率、HAQ-DI评分的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis of ACR20 response rate and HAQ-DI score in 2 groups after 16 weeks of treatment

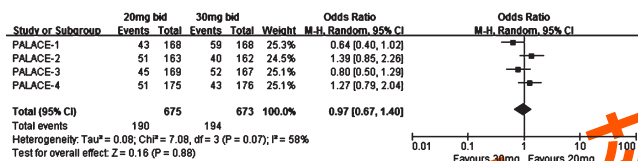
指标	用药方案	试验组例数	对照组例数	纳入研究数	I ² , %	效应模型	OR/WMD(95%CI)	P
ACR20应答率	20 mg/次, bid	675	672	4 ^[20-23]	0	固定	2.04(1.58, 2.64)	<0.001
	30 mg/次, bid	783	781	4 ^[20-23]	0	固定	2.49(1.97, 3.14)	<0.001
HAQ-DI评分	20 mg/次, bid	660	657	4 ^[20-23]	0	固定	-0.11(-0.16, -0.06)	<0.001
	30 mg/次, bid	649	657	4 ^[20-23]	0	固定	-0.16(-0.21, -0.11)	<0.001



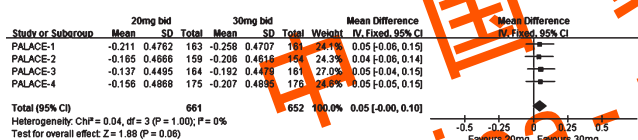
A. 用药16周, ACR20应答率



B. 用药16周, HAQ-DI评分



C. 用药24周, ACR20应答率



D. 用药24周, HAQ-DI评分

图2 日剂量比较的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of daily dose comparison

给药疗程为24周时:日剂量为40 mg时,试验组患者的ACR20应答率[OR=2.35, 95% CI(1.79, 3.09), P<0.001]、HAQ-DI水平[WMD=-0.12, 95% CI(-0.17, -0.07), P<0.001]显著优于对照组;日剂量为60 mg时,试验组患者的ACR20应答率[OR=2.43, 95% CI(1.85, 3.19), P<0.001]、HAQ-DI水平[WMD=-0.16, 95% CI(-0.22, -0.11), P<0.001]显著优于对照组,详见表3。

4项研究^[20-23](合计2 020例患者)试验组患者日剂量分别为40、60 mg,结果显示,给药疗程为24周时,日剂量40 mg患者的ACR20应答率[OR=0.97, 95% CI(0.67, 1.40), P=0.88]和HAQ-DI评分[WMD=0.05, 95% CI(-0.00, 0.10), P=0.06]与日剂量60 mg患者比较,差异无统计学意义,详见图2C、D。

(2)安全性(40 mg vs. 60 mg)。本Meta分析纳入的符合Meta分析基本要求的 research 中有5项研究^[20-24]考察

表3 用药24周时,两组患者ACR20应答率、HAQ-DI评分的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of ACR20 response rate and HAQ-DI score in 2 groups after 24 weeks of treatment

指标	用药方案	试验组例数	对照组例数	纳入研究数	I ² , %	效应模型	OR/WMD(95%CI)	P
ACR20应答率	20 mg/次, bid	675	672	4 ^[20-23]	0	固定	2.35(1.79, 3.09)	<0.001
	30 mg/次, bid	673	672	4 ^[20-23]	13	固定	2.43(1.85, 3.19)	<0.001
HAQ-DI评分	20 mg/次, bid	661	657	4 ^[20-23]	0	固定	-0.12(-0.17, -0.07)	<0.001
	30 mg/次, bid	652	657	4 ^[20-23]	0	固定	-0.16(-0.22, -0.11)	<0.001

Apremilast安全性时观察周期均为24周,频率均为bid(仅有1项研究分析)。试验组患者腹泻[OR=0.24, 95% CI(0.11, 0.51), P=0.000 2]、头痛[OR=0.44, 95% CI(0.29, 0.65), P<0.001]、恶心[OR=0.27, 95% CI(0.18, 0.41), P<0.001]等不良反应的发生率显著高于对照组,详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

不良反应类型	纳入研究数	试验组例数	对照组例数	I ² , %	效应模型	OR(95%CI)	P
腹泻	3 ^[20-24]	1 457	780	66	随机	0.24(0.11, 0.51)	0.000 2
头痛	4 ^[20-24]	1 457	780	0	固定	0.44(0.29, 0.65)	<0.000 1
恶心	5 ^[20-24]	1 457	780	20	固定	0.27(0.18, 0.41)	<0.000 01
高血压	4 ^[20-22, 24]	1 107	604	0	固定	1.13(0.64, 2.00)	0.68
鼻咽炎	4 ^[20-22, 24]	1 107	604	0	固定	0.63(0.37, 1.07)	0.09
上呼吸道感染	5 ^[20-24]	1 457	780	51	随机	0.66(0.33, 1.29)	0.22
呕吐	2 ^[21-23]	662	327	0	固定	0.25(0.07, 0.82)	0.02

4项研究^[20-23](合计2 020例患者)试验组患者日剂量分别为40、60 mg,其不良反应发生情况分析显示,日剂量40 mg患者腹泻[OR=0.69, 95% CI(0.50, 0.95), P=0.02]、头痛[OR=0.65, 95% CI(0.44, 0.95), P=0.03]、恶心[OR=0.56, 95% CI(0.40, 0.77), P=0.005]发生率显著低于日剂量60 mg患者,差异均有统计学意义,其他不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),详见表5。

表5 不同日剂量下两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 5 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups receiving different daily dose

不良反应类型	纳入研究数	试验组例数		I ² , %	效应模型	OR(95%CI)	P
		40 mg	60 mg				
腹泻	4 ^[20-23]	676	672	0	固定	0.69(0.50, 0.95)	0.02
头痛	4 ^[20-23]	676	672	2	固定	0.65(0.44, 0.95)	0.03
恶心	4 ^[20-23]	676	672	0	固定	0.56(0.40, 0.77)	0.0005
高血压	3 ^[20-22]	501	497	4	固定	1.18(0.52, 2.65)	0.69
鼻咽炎	3 ^[20-22]	501	497	0	固定	1.09(0.60, 2.00)	0.78
上呼吸道感染	4 ^[20-23]	676	672	0	固定	1.11(0.70, 1.75)	0.66
呕吐	2 ^[21-23]	333	329	0	固定	0.70(0.30, 1.59)	0.39

2.3.2 用药频率

(1)有效性(bid vs. qd)。仅1项研究^[18](合计204例

患者)试验组患者在日剂量均为40 mg、疗程均为12周时,涉及不同用药频率的比较。结果显示,按bid给药患者的ACR20应答率略高于qd,但差异无统计学意义[OR=1.38,95%CI(0.69,2.75), $P=0.36$],但其CI较大;在HAQ-DI评分方面,两种方案基本无差异[WMD=-0.01,95%CI(-0.13,0.11), $P=0.88$],详见表6。

表6 不同用药频率下两组患者ACR20和HAQ-DI的影响

Tab 6 Effects of ACR20 and HAQ-DI in 2 groups at different dosing frequency

结局指标	试验组例数		OR/WMD(95%CI)	P
	20 mg,bid	40 mg,qd		
ACR20应答率	69	67	1.38(0.69,2.75)	0.36
HAQ-DI评分	69	67	-0.01(-0.13,0.11)	0.88

(2)安全性(bid vs. qd)。仅1项研究^[18](合计204例患者)试验组患者在日剂量均为40 mg、疗程均为12周时,涉及不同用药频率的比较。两组患者各类不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表7。

表7 不同用药频率下两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 7 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups at different dosing frequency

不良反应类型	试验组例数		OR(95%CI)	P
	20 mg,bid	40 mg,qd		
腹泻	69	67	0.60(0.31,1.54)	0.37
头痛	69	67	0.80(0.35,1.85)	0.61
恶心	69	67	0.73(0.21,2.70)	0.47
疲劳	69	67	0.40(0.13,1.21)	0.11
鼻咽炎	69	67	0.97(0.34,2.75)	0.95
头晕	69	67	0.39(0.10,1.58)	0.19
瘙痒	69	67	0.37(0.07,1.98)	0.25
上腹部疼痛	69	67	1.78(0.50,6.38)	0.38
上呼吸道感染	69	67	0.23(0.03,2.13)	0.20
呕吐	69	67	0.97(0.23,4.04)	0.97
背疼	69	67	0.48(0.04,5.40)	0.55
偏头痛	69	67	3.10(0.60,15.91)	0.18
银屑病关节炎	69	67	1.48(0.24,9.13)	0.67
咽喉痛	69	67	0.97(0.06,15.84)	0.98

2.3.3 疗程

(1)有效性(16周 vs. 24周)。共4项研究^[20-23](合计2 020例患者)试验组患者分别给药16、24周,给药频率均为bid。日剂量为40 mg时,给药16周与24周患者的ACR20应答率[OR=1.15,95%CI(0.91,1.45), $P=0.26$]、HAQ-DI评分[WMD=0.01,95%CI(-0.04,0.06), $P=0.79$]比较,差异均无统计学意义,详见图3A、B。日剂量为60 mg时,给药16周患者的ACR20应答率显著高于给药24周,差异有统计学意义[OR=1.35,95%CI(1.08,1.71), $P=0.01$];但HAQ-DI评分比较,差异无统计学意义[WMD=0.01,95%CI(-0.04,0.06), $P=0.78$],详见图3C、D。

(2)安全性(16周 vs. 24周)。由于相关研究未涉及

16周,故无法进行考察。

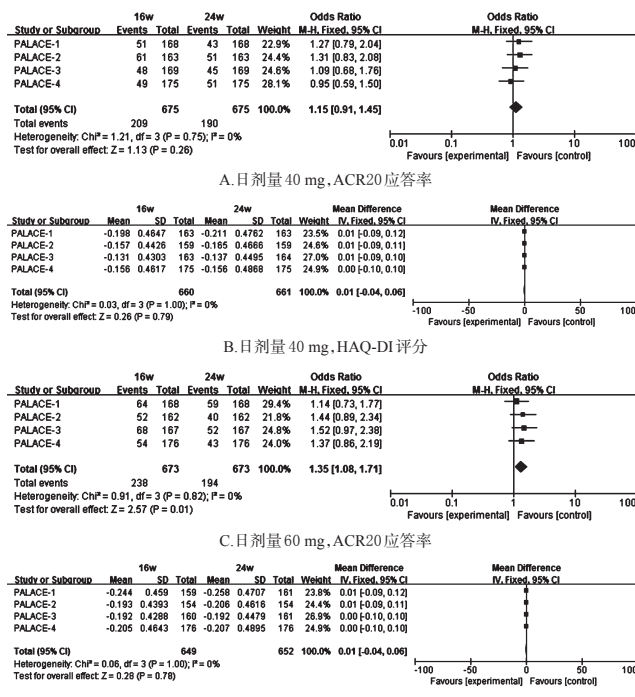


图3 疗程比较的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of treatment course comparison

2.4 敏感性分析

对各结局指标纳入的研究逐一剔除后,仅日剂量分析结果与原结果略有差异:剔除1项研究^[21]后,疗程16周时,日剂量40 mg患者的ACR20应答率较日剂量60 mg显著降低[OR=0.71,95%CI(0.55,0.92), $P=0.02$];其余结果均与原结果无明显差异,说明本研究结果稳定性相对较好。

3 讨论

本次系统评价共纳入的6项研究,文献质量较高。总体而言,与安慰剂相比,Apremilast能显著提高ACR20应答率和HAQ-DI评分。该结果与Qu XY等^[6]及程刚英等^[17]研究一致,提示Apremilast治疗银屑病关节炎有重要的临床价值。

评估用药方案,从日剂量看,疗程为16周时,日剂量40 mg的ACR20应答率略低于日剂量60 mg,但差异无统计学意义($P=0.24$);在HAQ-DI评分方面,日剂量40 mg较日剂量60 mg评分略差,但其P值处于临界值($P=0.05$),该结果有待扩大样本数进一步研究加以验证。疗程为24周时,日剂量40、60 mg患者的ACR20应答率、HAQ-DI评分比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。日剂量40 mg的患者腹泻、头痛、恶心等不良反应发生率显著低于日剂量60 mg的患者。以上结果提示,短疗程时(16周),日剂量40 mg较日剂量60 mg临床疗效略差,随着用药时间的延长(24周),日剂量40 mg较日剂量60

mg有相似的临床疗效。就用药频率而言,相同日剂量(40 mg)下,bid用药方案的ACR20应答率略优于qd用药方案,差异无统计学意义($P=0.36$),值得注意的是其CI较大,扩大样本数研究时可能会有统计学意义;而qd或bid患者的HAQ-DI评分、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果提示,临床为改善患者的依从性,可以采用qd的用药方案。但纳入的研究中仅1项研究^[18]涉及qd的用药方案,虽然这项RCT质量相对较高,仍需对结论持谨慎态度。从疗程看,当日剂量为40 mg时,给药16周与24周患者的ACR20应答率、HAQ-DI评分比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05);当日剂量为60 mg时,给药16周患者的ACR20应答率显著高于给药24周($P=0.01$),但HAQ-DI评分比较,差异无统计学意义($P=0.78$)。结果提示,达到一定的疗程后,药物疗效并不会随着用药时间的延长而增加。由于缺乏给药16周的安全性数据,无法比较给药16周与24周的安全性差异。一般来说,随着治疗时间的延长,药物安全性及患者依从性会下降,而患者的经济负担会相应增加。提示Apremilast治疗16周可取得满意疗效。但敏感性分析发现,剔除某异质性较大的研究后,疗程为16周时,日剂量40 mg患者的ACR20应答率显著低于日剂量60 mg的患者($P=0.02$);其余结果无明显改变。

本研究存在一定的局限性:(1)纳入的研究太少,还需更多的临床试验数据;(2)HAQ-DI评分偏主观,因而对结果的可信性有一定的影响;(3)样本数量有限;(4)多为白种人研究数据,尚未对不同种族的患者进行分析,故上述结果还需要更多大规模试验加以验证。此外,临床上最佳方案的选择取决于个体患者的整体状况。因此,尚需不同种族、大样本、高质量的临床研究以期获得更为可靠的结论。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 银屑病关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(9): 631-633.
- [2] GLADMAN DD, ANTONI C, MEASE P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005. DOI: 10.1136/ard.2004.032482.
- [3] NARAYAN N, RIGBY S, CARLUCCI F. Sulfasalazine induced immune thrombocytopenia in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(2): 477-479.
- [4] RAFFAYOVA H, ROVENSKY J, MALLS F. Treatment with cyclosporin in patients with psoriatic arthritis: results of clinical assessment[J]. *Int J Clin Pharmacol Res*, 2000, 20(1/2): 1-11.
- [5] 张璇, 冯凡, 韩锦学, 等. 银屑病性关节炎的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(15): 1394-1399.
- [6] GOTNJEBA, KORMAN NJ, GORDON KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(5): 851-864.
- [7] MEASE PJ. Psoriatic arthritis: pharmacotherapy update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12(4): 272-280.
- [8] 陈进伟.《2011年欧洲抗风湿联盟银屑病关节炎药物治疗建议》解读及思考[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(1): 63-64.
- [9] KAVANAUGH A, MCLNNES I, MEASE P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 976-986.
- [10] SALVARANI C, PIPITONE N, CATANOSO M, et al. Adalimumab in psoriatic arthritis[J]. *J Rheumatol Suppl*, 2012. DOI: 10.3899/jrheum.120251.
- [11] CANTINI F, NICCOLI L, NANNINI C, et al. Infliximab in psoriatic arthritis[J]. *J Rheumatol Suppl*, 2012. DOI: 10.3899/jrheum.120249.
- [12] SPADARO A, LUBRANO E, FERRARA N, et al. Etanercept in psoriatic arthritis[J]. *J Rheumatol Suppl*, 2012. DOI: 10.3899/jrheum.120250.
- [13] MEASE PJ, ARMSTRONG AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis[J]. *Diagnosis and Treatment of Psoriatic Arthritis*, 2014, 74(4): 423-441.
- [14] SCHAFFER P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12): 1583-1590.
- [15] SCHAFFER PH, PARTON AA. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro, and in a model of psoriasis[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010, 159(4): 842-855.
- [16] QU XY, ZHANG SX, Tao LN, et al. A meta-analysis of Apremilast on psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy (PALACE)[J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016, 9(6): 799-805.
- [17] 程刚英, 杨洋, 刘珏. 阿普斯特用于治疗银屑病关节炎的疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(20): 2065-2071.
- [18] SCHETT G, WOLLENHAUPT J, PAPP K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis[J]. *American College of Rheumatology*, 2012, 64(10): 3156-3167.
- [19] GENOVESE MC, JAROSOVA K, CIESLAK D, et al.

基于文献计量学与社会网络分析的中药治疗卒中学术团队研究^Δ

李友巍*, 孙玲, 李欣, 蒋茵婕[#](湖北中医药大学图书馆, 武汉 430065)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2991-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.25

摘要 目的:为临床研究中中药治疗卒中提供参考。方法:通过文献计量学理论与社会网络分析方法,在中国知网、万方数据、维普网等数据库中检索2008年1月—2018年7月中药治疗卒中的相关文献,导出文献题录,利用文献题录信息统计分析工具SATI 3.2提取作者信息。根据普赖斯定律确定核心作者候选人,采用社会网络分析软件Ucinet 6.0及Netdraw绘制核心作者关系图,挖掘国内中药治疗卒中的核心学术团队,总结学术团队的学术思想及在该领域的研究方向。在PubMed中检索2008年1月—2018年7月中药治疗卒中的外文文献,总结其研究方向,并与国内情况进行对比。结果与结论:检索获得符合要求的中文文献1752篇,外文文献516篇。从作者发文量与H指数的角度以及作者之间的合作关系,筛选出78个候选核心作者,其中54个作者有合作关系,最后确定了6个国内具有较高影响力的学术团队,这些团队形成了各具特色的学术思想与研究方向,与国际期刊上发表的同一领域文献具有一定的共通性。其中,谢雁鸣团队关注于中药对缺血性脑卒中患者日常生活能力的影响;胡永善团队关注于针刺、中药治疗卒中后抑郁症;闫咏梅团队采用中西医结合的方法治疗卒中后抑郁症;刘海兰团队研究在常规治疗护理的基础上结合中药烫疗患肢肌群治疗中风并发症;刘永琦团队利用统计学的方法研究中中药治疗脑卒中的用药规律;王芳团队研究中中药熏蒸与穴位灸灸对中风患者恢复期的影响。

关键词 卒中;中药;文献计量;社会网络分析;学术团队

Academic Team Study on Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Stroke Based on Bibliometrics and Social Network Analysis

LI Youwei, SUN Ling, LI Xin, JIANG Yinjie (Library, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for Traditional Chinese Medicine in the treatment of stroke in clinical study. METHODS: Through bibliometrics theory and social network analysis methods, related literatures about TCM in the treatment of stroke were retrieved from CNKI, Wanfang, VIP database during Jan. 2008-Jul. 2018. After exporting bibliography, the bibliographic information statistical analysis tool SATI3.2 was used to extract the author's information. The candidates of the core authors were determined according to the Price's law. The social network analysis software Ucinet 6.0 and Netdraw were adopted to draw the core authors diagram, mine core academic team about TCM in the treatment of stroke and summarize academic thought

- Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(7):1703-1710.
- [20] Celgene Corporation. *Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE-1) (NCT01172938)* [EB/OL]. [2018-03-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01172938?cond=NCT01172938&rank=1>.
- [21] Celgene Corporation. *Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE2) (NCT01212757)* [EB/OL]. [2018-03-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212757?cond=NCT01212757&rank=1>.
- [22] Celgene Corporation. *Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PALACE 3) (NCT01212770)* [EB/OL]. [2018-03-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212770?cond=NCT01212770&rank=1>.
- [23] Celgene Corporation. *Efficacy and safety study of apremilast to treat active psoriatic arthritis (PsA) (PALACE4) (NCT01307423)* [EB/OL]. [2018-03-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01307423?cond=NCT01307423&rank=1>.
- [24] Celgene Corporation. *Safety and efficacy study of apremilast to treat psoriatic arthritis (NCT01925768)* [EB/OL]. [2018-03-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925768?cond=NCT01925768&rank=1>.

Δ 基金项目:湖北省教育科学规划2016年度一般课题(No.2016GB045)

* 馆员, 硕士。研究方向:中医药信息学。电话:027-68890201。E-mail:342672033@qq.com

通信作者:馆员, 硕士。研究方向:中医药文献检索和文献计量分析。电话:027-68890208。E-mail:53909928@qq.com

(收稿日期:2018-04-19 修回日期:2018-08-09)
(编辑:刘明伟)