

阿普斯特治疗中重度斑块状银屑病有效性和安全性的 Meta 分析[△]

高珊^{1*}, 钟建桥², 钟志容¹, 李世琴¹, 张富勇³, 王述蓉^{4#}(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皮肤科, 四川 泸州 646000; 3.德阳市人民医院药学部, 四川 德阳 618000; 4.西南医科大学附属医院药学部, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R758.63 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1412-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.24

摘要 目的:系统评价阿普斯特治疗中重度斑块状银屑病的有效性和安全性。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、维普、中国知网、中国生物医学文献数据库,收集阿普斯特或阿普斯特联合其他药物(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗中重度斑块状银屑病的随机对照试验(RCT),筛选文献,提取资料后按Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项研究,共计2 332例患者。Meta分析结果显示,试验组患者银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)下降75%(PASI 75%)例数[OR=6.44, 95%CI(4.90, 8.45), $P<0.000\ 01$]、PASI 90%例数[OR=8.13, 95%CI(4.65, 14.22), $P<0.000\ 01$]、疾病严重度静态测量(sPGA)0或1例数[OR=3.89, 95%CI(3.00, 5.05), $P<0.000\ 01$]、不良反应发生率[OR=1.87, 95%CI(1.44, 2.43), $P<0.000\ 01$]均显著多于或高于对照组。按试验组阿普斯特的不同剂量进行亚组分析,结果显示,试验组中使用20 mg PASI 75%例数[OR=4.72, 95%CI(2.77, 8.05), $P<0.000\ 01$]、30 mg PASI 75%例数[OR=7.05, 95%CI(5.13, 9.69), $P<0.000\ 01$]、20 mg PASI 90%例数[OR=4.27, 95%CI(1.80, 10.09), $P=0.001$]、30 mg PASI 90%例数[OR=11.11, 95%CI(5.27, 23.43), $P<0.000\ 01$]、20 mg sPGA 0或1例数[OR=2.82, 95%CI(1.51, 5.26), $P=0.001$]、30 mg sPGA 0或1例数[OR=4.13, 95%CI(3.10, 5.50), $P<0.000\ 01$]、30 mg 不良反应发生率[OR=1.94, 95%CI(1.51, 2.49), $P<0.000\ 01$]均显著多于或高于对照组。两组患者严重不良反应发生率[OR=1.27, 95%CI(0.77, 2.07), $P=0.35$]、不良反应导致退出患者例数[OR=1.48, 95%CI(1.00, 2.20), $P=0.05$]比较,差异均无统计学意义。结论:阿普斯特治疗中重度斑块状银屑病的疗效较好,且呈剂量依赖性;该药可提高患者的生活质量,但会增加其不良反应发生的风险。

关键词 阿普斯特;中重度斑块状银屑病;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Apremilast in the Treatment of Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: a Meta-analysis

GAO Shan¹, ZHONG Jianqiao², ZHONG Zhirong¹, LI Shiqin¹, ZHANG Fuyong³, WANG Shurong⁴(1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Dermatology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Deyang Municipal People's Hospital, Sichuan Deyang 618000, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of apremilast in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis systematically. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, VIP, CNKI and CBM, RCTs about apremilast or apremilast combined with other drugs (trial group) versus placebo (control group) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after literature screening, data extraction and quality evaluation with bias risk evaluation tool of Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0. RESULTS: Totally 7 studies were included, involving 2 332 patients. Results of Meta-analysis showed that case number of psoriasis assessment and severity index (PASI) decreased by 75% (PASI 75%) [OR=6.44, 95%CI(4.90, 8.45), $P<0.000\ 01$], PASI 90% [OR=8.13, 95%CI(4.65, 14.22), $P<0.000\ 01$] and sPGA 0 or 1 [OR=3.89, 95%CI(3.00, 5.05), $P<0.000\ 01$], the incidence of ADR [OR=1.87, 95%CI(1.44, 2.43), $P<0.000\ 01$] in trial group were significantly more or higher than control group. Subgroup analysis by apremilast dose showed that case number of 20 mg PASI 75% [OR=4.72, 95%CI(2.77, 8.05), $P<0.000\ 01$], 30 mg PASI 75% [OR=7.05, 95%CI(5.13, 9.69), $P<0.000\ 01$], 20 mg PASI 90% [OR=4.27, 95%CI(1.80, 10.09), $P=0.001$], 30 mg PASI 90% [OR=11.11, 95%CI(5.27, 23.43), $P<0.000\ 01$], 20 mg sPGA 0 or 1 [OR=2.82, 95%CI(1.51, 5.26), $P=0.001$], 30 mg sPGA 0 or 1 [OR=

[△] 基金项目:四川省科技计划项目(No.2017JY0160);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ411);泸州市人民政府-四川医科大学科技战略合作项目(No.2015LZCYD-S03)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 572984894@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 124611958@qq.com

4.13, 95% CI (3.10, 5.50), $P < 0.000\ 01$], the incidence of 30 mg ADR [OR = 1.94, 95% CI (1.51, 2.49), $P < 0.000\ 01$] in trial group were significantly more or higher than control group. There was no statistical significance in the incidence of serious ADR [OR = 1.27, 95% CI (0.77, 2.07), $P = 0.35$] or case number of ADR leading to withdrawal [OR = 1.48, 95% CI (1.00, 2.20), $P = 0.05$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Apremilast is effective for moderate-to-severe plaque psoriasis in dose-dependent manner and improve the quality of life, but increase the incidence of ADR.

KEYWORDS Apremilast; Moderate-to-severe plaque psoriasis; Efficacy; Safety; Meta-analysis

银屑病(Psoriasis)是一种由于机体免疫功能紊乱引起的慢性系统性炎症性疾病^[1]。全世界的发病率约为1%~3%^[2],其中斑块状银屑病最为常见^[3]。银屑病的发病机制尚未明确,有研究认为其是在基因与环境的相互作用下,由细胞免疫介导的一种炎症反应性疾病^[4],其中,特异性的磷酸二酯酶4(PDE-4)可调节多种促炎、抗炎介质的代谢,为银屑病的治疗提供了新的途径^[4]。PDE是细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的主要调节因子,PDE-4是免疫细胞中主要的PDE亚型,可通过提高cAMP水平来降低促炎介质[如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素23(IL-23)]和其他炎性介质[IL-2、干扰素 γ (IFN- γ)、白三烯、一氧化氮合成酶]的表达,同时增加抗炎介质(如IL-10)的产生^[5]。

阿普斯特(Apremilast)是一种口服的PDE-4抑制剂,可通过抑制PDE-4的活性来抑制炎症反应,已广泛用于银屑病的治疗^[6]。目前尚缺乏阿普斯特用于中重度斑块状银屑病有效性和全性的循证医学证据,这在一定程度上限制了其临床应用^[7]。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了阿普斯特治疗中重度斑块状银屑病的有效性和安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

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),语种不限。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 18 岁;临床确诊为中重度斑块状银屑病,均符合《临床诊疗指南:皮肤病与性病分册》^[8]中的诊断标准。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予阿普斯特或阿普斯特联合其他药物;对照组患者给予安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)下降75%(PASI 75%)例数;②PASI 90%例数;③疾病严重度静态测量(sPGA)0或1例数;④不良反应;⑤严重不良反应;⑥不良反应导致退出情况。

1.1.5 排除标准 ①非RCT试验;②重复发表的文献;③未提供相关结局指标的文献;④综述、动物实验;⑤无法提取数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、维

普、中国知网、中国生物医学文献数据库。中文检索词为“阿普斯特”“中重度”“斑块”“银屑病”“随机对照试验”;英文检索词为“Apremilast”“Moderate”“Severe”“Plaque”“Psoriasis”“Randomized controlled trial”;同时手工检索纳入研究的参考文献。检索时限均为各数据库建库起至2018年11月。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由两位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,若遇分歧则由第三位研究者协助判定。提取资料包括第一作者、发表年份、例数、年龄、干预措施、病程、疗程、结局指标等。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行质量评价,具体包括:随机方法是否正确;是否采用盲法;是否分配隐藏;结局数据是否完整;是否选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚来源^[9]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验和 I^2 检验各研究间的统计学异质性。若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。对出现的异质性分析其可能的来源,并进行亚组分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献385篇,通过阅读摘要和标题后得到文献123篇,进一步阅读全文后,最终纳入7篇^[10-16]文献,共计2 332例患者,其中试验组1 497例,对照组835例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1(表中,“a”表示试验1组,“b”表示试验2组)。

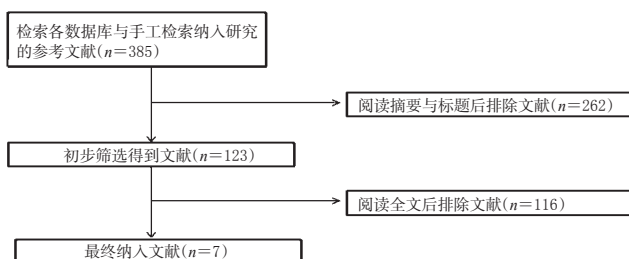


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		干预措施		病程,年		疗程,周	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Paul C 2016 ^[10]	274	137	45.3 ± 13.0	45.7 ± 13.3	阿普斯特片 30 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	17.9 ± 11.4	18.6 ± 12.1	16	①②③④⑤⑥
Papp K 2015 ^[11]	562	282	45.8 ± 13.1	46.5 ± 12.7	阿普斯特片 30 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	19.8 ± 13.0	18.7 ± 12.4	16	①②③④⑤⑥
Papp K 2012 ^[12]	87(a)	88	44.1 ± 14.7(a)	44.1 ± 13.7	阿普斯特片 20 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	19.2 ± 12.0(a)	19.6 ± 11.6	16	①②③④⑤⑥
	88(b)		44.6 ± 12.6(b)		阿普斯特片 30 mg, 每日2次, 口服		19.2 ± 12.1(b)			
Strober B 2017 ^[13]	148	73	48.6 ± 15.4	51.1 ± 13.7	阿普斯特片 30 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	17.5 ± 13.9	13.9 ± 12.1	16	①③④⑤⑥
Ohtsuki M 2017 ^[14]	85(a)	84	51.1 ± 13.7(a)	51.7 ± 12.7	阿普斯特片 20 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	12.6 ± 10.6(a)	13.9 ± 9.2	16	①②③④⑤⑥
	85(b)		48.6 ± 15.4(b)		阿普斯特片 30 mg, 每日2次, 口服		12.4 ± 9.4 (b)			
Reich K 2016 ^[15]	83	84	43.4 ± 14.9	46.0 ± 13.6	阿普斯特片 30 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	16.6 ± 12.1	19.7 ± 12.7	16	①②③④⑤⑥
Papp KA 2013 ^[16]	85	87	43.7 ± 12.4	48.4 ± 12.3	阿普斯特片 20 mg, 每日2次, 口服	安慰剂	17.6 ± 11.1	0.7 ± 13.3	16	①②④⑤

2.2 纳入研究质量评价结果

7项研究^[10-16]均为RCT,均为英文文献;4项研究^[12-15]描述了具体的随机方法,3项研究^[10-11,16]仅描述了采用随机方法;7项研究^[10-16]均为双盲,均不清楚是否分配隐藏、选择性报道研究结果、其他偏倚来源,详见图2、图3。

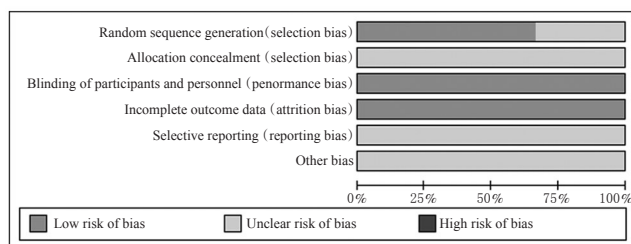


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar chart of bias risk

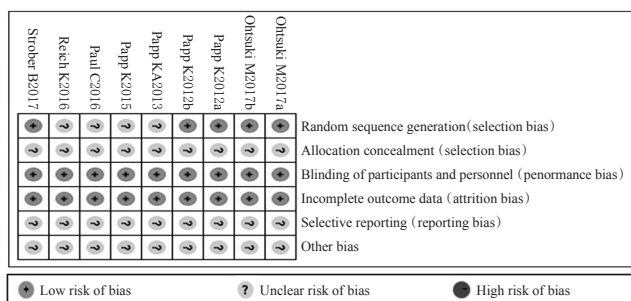


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PASI 75% 例数 7项研究^[10-16]均报道了PASI 75% 例数,各研究间无统计学异质性($P=0.25, I^2=22%$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者PASI 75% 例数显著多于对照组,差异有统计学意义[OR=6.44, 95% CI(4.90, 8.45), $P<0.000 01$]。根据试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析——①20 mg; 3项研究^[12,14,16]报道了PASI 75% 例数,各研究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=10%$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者PASI 75% 例数显著多于对照组,差异有统计学意义[OR=4.72, 95% CI(2.77, 8.05),

$P<0.000 01$]。②30 mg; 6项研究^[10-15]报道了PASI 75% 例数,各研究间无统计学异质性($P=0.27, I^2=22%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者PASI 75% 例数显著多于对照组,差异有统计学意义[OR=7.05, 95% CI(5.13, 9.69), $P<0.000 01$]。

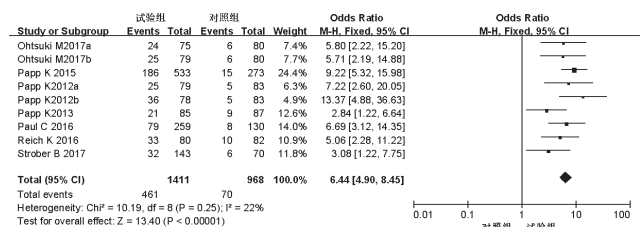


图4 两组患者PASI 75%例数的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis for case number of PASI 75% in 2 groups

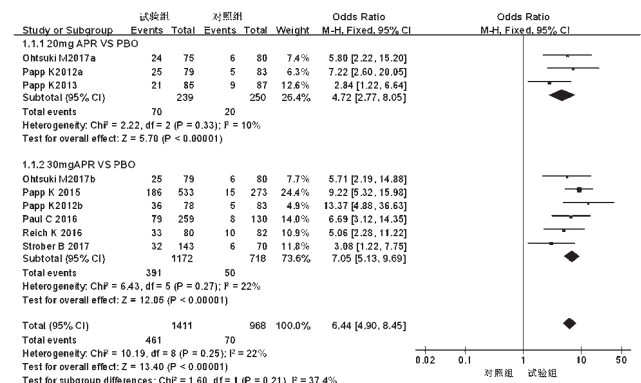


图5 不同剂量亚组PASI 75%例数的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis for case number of PASI 75% in different dose subgroups

2.3.2 PASI 90% 例数 6项研究^[10-12,14-16]报道了PASI 90% 例数,各研究间无统计学异质性($P=0.43, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者PASI 90% 例数显著多于对照组,差异有统计学意义[OR=8.13, 95% CI(4.65, 14.22), $P<0.000 01$]。根据试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析——①20 mg; 3项研究^[12,14,16]报道了PASI 90% 例数,各研究间无统计学异质性($P=0.50, I^2=0$),

采用固定效应模型进行分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者PASI 90%例数显著多于对照组, 差异有统计学意义 [OR=4.27, 95% CI (1.80, 10.09), $P=0.001$]。②30 mg: 5项研究^[10-12, 14-15] PASI 90%例数, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.51, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者PASI 90%例数显著多于对照组, 差异有统计学意义 [OR=11.11, 95% CI (5.27, 23.43), $P<0.0001$]。

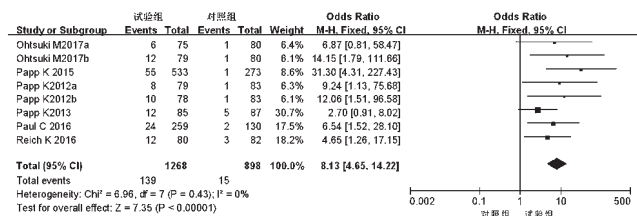


图6 两组患者PASI 90%例数的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis for case number of PASI 90% in 2 groups

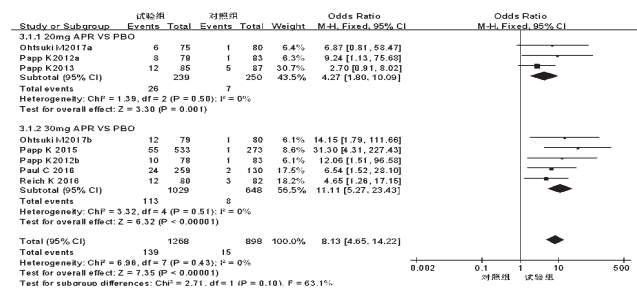


图7 不同剂量亚组PASI 90%例数的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis for case number of PASI 90% in different dose subgroups

2.3.3 sPGA 0或1例数 6项研究^[10-15]报道了sPGA 0或1例数, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.82, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图8。Meta分析结果显示, 试验组患者sPGA 0或1例数显著多于对照组, 差异有统计学意义 [OR=3.89, 95% CI (3.00, 5.05), $P<0.0001$]。根据试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析——①20 mg: 2项研究^[12, 14]报道了sPGA 0或1例数, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.52, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图9。Meta分析结果显示, 试验组患者sPGA 0或1例数显著多于对照组, 差异有统计学意义 [OR=2.82, 95% CI (1.51, 5.26), $P=0.001$]。②30 mg: 6项研究^[10-15]报道了sPGA 0或1例数, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.84, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图9。Meta分析结果显示, 试验组患者sPGA 0或1例数显著多于对照组, 差异有统计学意义 [OR=4.13, 95% CI (3.10, 5.50), $P<0.0001$]。

2.3.4 不良反应 7项研究^[10-16]均报道了不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.06, I^2=46\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图10。Meta分析结果显示,

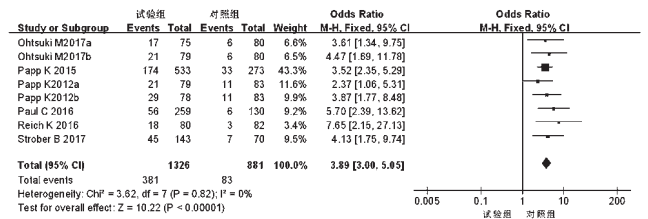


图8 两组患者sPGA 0或1例数的Meta分析森林图
Fig 8 Forest plot of Meta-analysis for case number of sPGA 0 or 1 in 2 groups

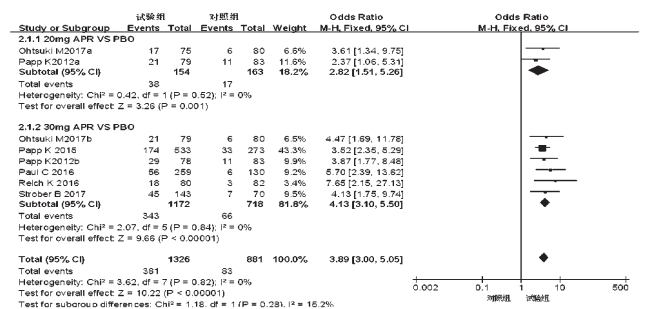


图9 不同剂量亚组sPGA 0或1例数的Meta分析森林图
Fig 9 Forest plot of Meta-analysis for case number of sPGA 0 or 1 in different dose subgroups

示, 试验组患者不良反应发生率显著高于对照组, 差异有统计学意义 [OR=1.87, 95% CI (1.44, 2.43), $P<0.0001$]。根据试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析——①20 mg: 3项研究^[12, 14, 16]报道了不良反应发生率, 各研究间有统计学异质性 ($P=0.02, I^2=73\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图11。Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.69, 95% CI (0.80, 3.57), $P=0.17$]; ②30 mg: 6项研究^[10-15]报道了不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.24, I^2=26\%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图11。Meta分析结果显示, 试验组患者不良反应发生率显著高于对照组, 差异有统计学意义 [OR=1.94, 95% CI (1.51, 2.49), $P<0.0001$]。

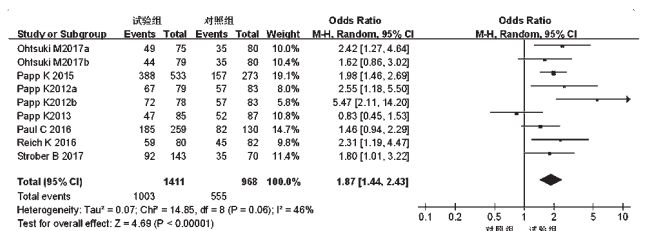


图10 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图
Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.3.5 严重不良反应 7项研究^[10-16]均报道了严重不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.56, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图12。Meta分析结果显示, 两组患者严重不良反应发生率比较, 差异无

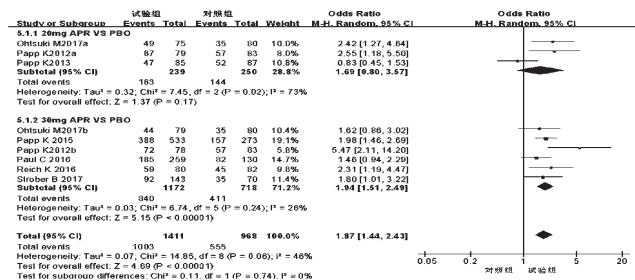


图 11 不同剂量亚组不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in different dose subgroups

统计学意义 [OR=1.27, 95% CI(0.77, 2.07), P=0.35]。根据试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析——①20 mg: 3 项研究^[12, 14, 16]报道了严重不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性 (P=0.13, I²=50%), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 13。Meta 分析结果显示, 两组患者严重不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.21, 95% CI(0.42, 3.48), P=0.72]。②30 mg: 6 项研究^[10-15]报道了严重不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性 (P=0.77, I²=0), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 13。Meta 分析结果显示, 两组患者严重不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.28, 95% CI(0.73, 2.24), P=0.38]。

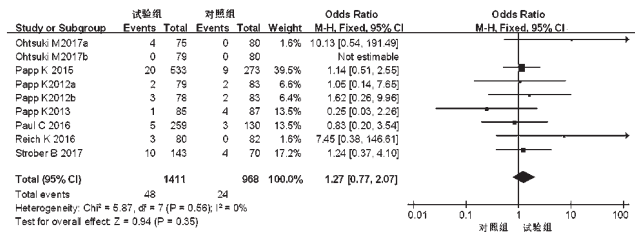


图 12 两组患者严重不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 12 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of serious ADR in 2 groups

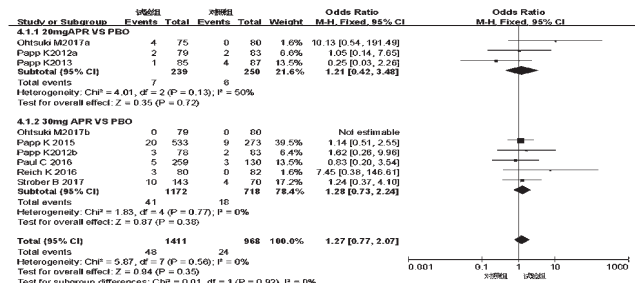


图 13 不同剂量亚组严重不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 13 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of serious ADR in different dose subgroups

2.3.6 不良反应导致退出情况 6 项研究^[10-15]报道了不

良反应导致退出情况, 各研究间无统计学异质性 (P=0.98, I²=0), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 14。Meta 分析结果显示, 两组患者不良反应导致退出例数比较, 差异无统计学意义 [OR=1.48, 95% CI(1.00, 2.20), P=0.05]。根据试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析——①20 mg: 2 项研究^[12, 14]报道了严重不良反应导致退出情况, 各研究间无统计学异质性 (P=0.91, I²=0), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 15。Meta 分析结果显示, 两组患者不良反应导致退出例数比较, 差异无统计学意义 [OR=1.61, 95% CI(0.68, 3.82), P=0.28]。②30 mg: 6 项研究^[10-15]报道了不良反应导致退出情况, 各研究间无统计学异质性 (P=0.90, I²=0), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 15。Meta 分析结果显示, 两组患者不良反应导致退出例数比较, 差异无统计学意义 [OR=1.45, 95% CI(0.93, 2.26), P=0.10]。

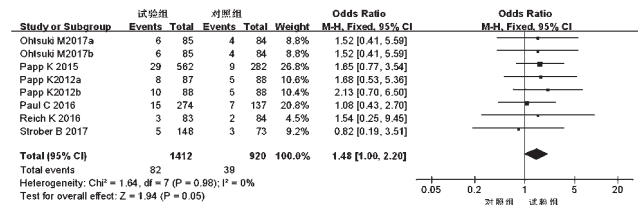


图 14 两组患者不良反应导致退出例数的 Meta 分析森林图

Fig 14 Forest plot of Meta-analysis for case number of ADR leading to drug withdrawal in 2 groups

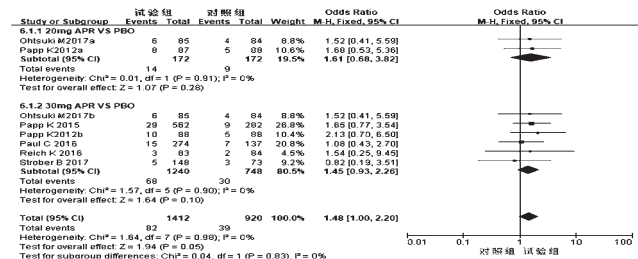


图 15 不同剂量亚组不良反应导致退出例数的 Meta 分析森林图

Fig 15 Forest plot of Meta-analysis for case number of ADR leading to drug withdrawal in different dose subgroups

2.4 发表偏倚分析

以 PASI 75% 例数和 PASI 90% 例数为指标绘制倒漏斗图, 详见图 16、图 17。由图 16、图 17 可知, 各散点均分布在倒漏斗图范围内, 倒漏斗图呈一定的偏态分布, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较大。

3 讨论

银屑病是一种与免疫系统、自身基因、多种环境因素有关的炎症反应, 涉及单核细胞、树突状细胞和 T 细胞, 这些细胞共同造成角质形成细胞的异常增殖^[17]。该

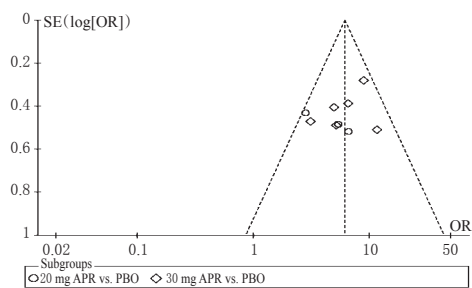


图 16 PASI 75%例数的倒漏斗图

Fig 16 Inverted funnel plot of case number of PASI 75%

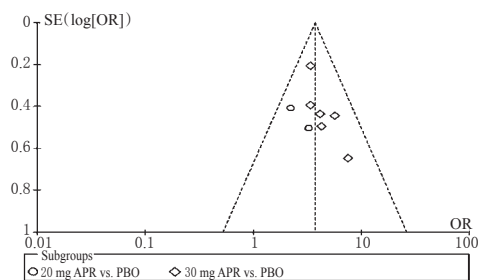


图 17 PASI 90%例数的倒漏斗图

Fig 17 Inverted funnel plot of case number of PASI 90%

症的传统治疗药物有糖皮质激素、甲氨蝶呤、环孢素、非类固醇类抗炎药等^[18]。当传统药物治疗效果欠佳时,寻找新的治疗方案对于提高银屑病患者生活质量具有重要意义。PDE-4 抑制剂可通过降解 cAMP 来抑制促炎因子 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 以及外周单核细胞和 T 细胞产生,已用于银屑病的治疗^[5]。阿普斯特为口服的 PDE-4 抑制剂,可减轻银屑病斑块的组织病变程度,减少表皮厚度^[15]。

本研究结果显示,试验组患者 PASI 75%、PASI 90% 和 sPGA 0 或 1 例数均显著高于对照组,且随着用药剂量的增加,达到 PASI 75% 例数也随之增加,提示阿普斯特治疗中重度斑块状银屑病的效果较好,且呈剂量依赖性。阿普斯特的不良反应主要为头痛、鼻咽炎、腹泻、恶心,但均为轻中度。本研究结果还显示,试验组患者使用 20 mg 阿普斯特时的不良反应发生率与对照组相当,30 mg 时的不良反应发生率显著高于对照组,这提示随着用药剂量的增加,其不良反应发生率也随之增加。此外,虽然两组患者严重不良反应发生率和不良反应导致退出例数比较差异均无统计学意义,但在使用阿普斯特时仍要注意不良反应的发生。有研究发现,阿普斯特可增加部分患者的自杀风险^[19]。因此在使用前,应评估患者的精神状态,若使用时如果出现新的精神症状、自杀企图、自杀意念或精神疾病恶化,应立即停药。

综上所述,阿普斯特治疗中重度斑块状银屑病的疗效较好,且呈剂量依赖性;该药可提高患者的生活质量,但可能会增加其不良反应发生的风险。本研究的局限性为:本研究纳入的样本量较小,结局指标较少,可能会对研究结果产生影响,故此结论尚有待大样本、高质量

的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] LOWES MA, SUÁREZFARIÑAS M, KRUEGER JG. Immunology of psoriasis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
- [2] MATTHIAS A, KRISTIAN R, GERD G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany[J]. *Acta Derm Venereol*, 2010, 90(2): 147-151.
- [3] LEBWOHL M. Psoriasis[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1197-1204.
- [4] PINCELLI C, SCHAFFER PH, FRENCH LE, et al. Mechanisms underlying the clinical effects of apremilast for psoriasis[J]. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17(8): 835-840.
- [5] SCHAFFER PH, PARTON A, GANDHI AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(4): 842-855.
- [6] 孙洁, 龚春燕. 治疗斑块状银屑病和银屑病关节炎的新药:阿普斯特[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(2): 145.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南: 皮肤病与性病分册[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 109, 113.
- [9] HIGGINS JPT, ALTMAN DG, GÖTZSCHE, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised[J]. *BMJ*, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [10] PAUL C, CATHER J, GOODERHAM M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2)[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 173(6): 1387-1399.
- [11] PAPP K, REICH K, LEONARDI CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial: efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis (ESTEEM) 1 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(1): 37-49.
- [12] PAPP K, CATHER JC, ROSOPH L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 738-746.
- [13] STROBER B, BAGEL J, LEBWOHL M, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate plaque psoriasis with lower BSA: week 16 results from the unveil study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2017, 16(8): 801-808.
- [14] OHTSUKI M, OKUBO Y, KOMINE M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of

精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能影响的Meta分析^Δ

陈肖*,阮一,何瑶,张颖*(重庆市第四人民医院药剂科,重庆 400014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1418-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.25

摘要 目的:系统性评价精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能的影响。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国知识基础设施工程、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国临床试验注册中心,收集精氨酸强化的肠内营养(试验组)对比标准肠内营养或不含精氨酸的其他肠内营养(对照组)用于创伤患者的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料并按Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具评价文献质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,共计777例患者。Meta分析结果显示,试验组患者病死率[RR=1.67,95%CI(1.07,2.61),P=0.03]、免疫球蛋白G[MD=2.81,95%CI(0.43,5.18),P=0.02]、免疫球蛋白M[MD=0.30,95%CI(0.07,0.54),P=0.01]、CD4⁺[MD=5.05,95%CI(2.55,7.56),P<0.0001]、CD4⁺/CD8⁺[MD=0.27,95%CI(0.11,0.44),P=0.001]均显著高于对照组,血清白蛋白[MD=-0.47,95%CI(-0.75,-0.19),P=0.0009]显著低于对照组;两组患者感染性并发症发生率[RR=0.77,95%CI(0.51,1.17),P=0.22]、总住院时间[MD=-2.35,95%CI(-10.72,6.02),P=0.58]、免疫球蛋白A[MD=0.38,95%CI(-0.06,0.82),P=0.09]、CD8⁺[MD=-2.49,95%CI(-6.01,1.03),P=0.17]、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。结论:精氨酸强化的肠内营养可提高创伤患者的免疫功能,但会增加患者的死亡率,临床应用时需慎重。

关键词 精氨酸;强化;肠内营养;创伤;预后;免疫功能;Meta分析

Effects of Arginine-supplemented Enteral Nutrition on the Prognosis and Immune Function of Trauma Patients: a Meta-analysis

CHEN Xiao, RUAN Yi, HE Yao, ZHANG Ying (Dept. of Pharmacy, Chongqing Municipal Fourth People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effects of arginine-supplemented enteral nutrition on the prognosis and immune function of trauma patients. METHODS: Retrieved from PubMed, the Cochrane library, Embase, CNKI, Wanfang database, CBM and Chinese Clinical Trial Registry, randomized controlled trials (RCT) about arginine-supplemented enteral nutrition (trial group) versus standard enteral nutrition or other enteral nutrition without arginine (control group) for trauma patients were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation with bias risk evaluation tool of Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 13 RCTs were included, involving 777 patients. Results of Meta-analysis showed that fatality rate [RR=1.67, 95% CI(1.07, 2.61), P=0.03], IgG

- Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(8):873-884.
- [15] REICH K, GOODERHAM M, GREEN L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase III b, randomized, placebo-controlled trial(LIBERATE)[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 31(3):507-517.
- [16] PAPP KA, KAUFMANN R, THAÇI D, et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(3):e376-e383.
- [17] 郑敏, 满孝勇. 银屑病发病的遗传与免疫机制[C]//中华医学会第十二次全国皮肤性病学术会议论文集.北京:中华医学会全国皮肤性病学术会议, 2006:12.
- [18] 马晓蕾, 周城, 蔡林, 等. 生物制剂治疗银屑病的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2012, 41(9):577-579.
- [19] 徐晓涵. 英国警示使用阿普斯特存在自杀倾向风险[J]. *中国食品药品监管*, 2017(3):78.

Δ 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研计划项目(No.2016MS-XM078)

* 主管药师。研究方向:临床药学、医院药学。电话:023-63692203。E-mail:136143931@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床营养学。电话:023-63692203。E-mail:23770070@qq.com

(收稿日期:2018-11-24 修回日期:2019-02-28)

(编辑:陈宏)