

# Peficitinib 治疗类风湿关节炎疗效和安全性的系统评价<sup>△</sup>

刘鑫<sup>1\*</sup>, 徐昌静<sup>1,2</sup>, 钟小燕<sup>2</sup>, 赵丹洁<sup>1</sup>, 余彬<sup>3</sup>, 黄毅岚<sup>2#</sup> (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; 3.绵阳市中心医院药学部, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R976 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)07-0859-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.07.18

**摘要** 目的:系统评价JAK抑制剂Peficitinib治疗类风湿关节炎(RA)的疗效和安全性,以为临床治疗RA提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据库,检索时限均为建库起至2019年9月,收集Peficitinib(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗RA的疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取后,采用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,采用Stata 16统计软件对疗效[达到美国风湿病学会20%缓解标准的患者比例(ACR20)、ACR50和ACR70,以红细胞沉降率计算的28个关节疾病活动指数<2.6的患者比例(DAS28-ESR<2.6),以C反应蛋白计算的28个关节疾病活动指数<2.6的患者比例(DAS28-CRP<2.6)等]和安全性(总不良反应发生率)进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计1773例患者。Meta分析结果显示,试验组患者ACR20{总体[RR=1.85, 95% CI(1.45, 2.36), P<0.001]、50 mg[RR=1.51, 95% CI(1.04, 2.20), P=0.030]、100 mg[RR=2.01, 95% CI(1.29, 3.13), P=0.002]、150 mg[RR=2.39, 95% CI(1.58, 3.61), P<0.001]}、ACR50{总体[RR=2.38, 95% CI(1.65, 3.42), P<0.001]、100 mg[RR=2.87, 95% CI(1.61, 5.11), P<0.001]、150 mg[RR=3.52, 95% CI(1.78, 6.96), P<0.001]}、ACR70{总体[RR=2.51, 95% CI(1.52, 4.14), P<0.001]、100 mg[RR=3.50, 95% CI(1.62, 7.58), P=0.001]、150 mg[RR=4.59, 95% CI(1.47, 14.30), P=0.009]}、DAS28-ESR<2.6{总体[RR=4.83, 95% CI(3.20, 7.28), P<0.001]、100 mg[RR=5.37, 95% CI(2.68, 10.77), P<0.001]、150 mg[RR=7.44, 95% CI(3.78, 14.65), P<0.001]}、DAS28-CRP<2.6{总体[RR=3.41, 95% CI(2.65, 4.39), P<0.001]、100 mg[RR=4.00, 95% CI(2.67, 5.99), P<0.001]、150 mg[RR=4.45, 95% CI(2.99, 6.63), P<0.001]}均显著高于对照组,差异均有统计学意义。安全性方面,两组患者总不良反应发生率比较,差异均无统计学意义[RR=1.05, 95% CI(0.94, 1.16), P=0.395]。结论:Peficitinib 100 mg或150 mg,每日1次用于治疗RA,在改善ACR20、ACR50和ACR70、DAS28-ESR<2.6、DAS28-CRP<2.6方面优于安慰剂,不良反应轻微可耐受,可能会成为治疗RA的新选择。

**关键词** Peficitinib; 类风湿关节炎; JAK抑制剂; Meta分析

## Efficacy and Safety of Peficitinib for Treating Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

LIU Xin<sup>1</sup>, XU Changjing<sup>1,2</sup>, ZHONG Xiaoyan<sup>2</sup>, ZHAO Danjie<sup>1</sup>, YU Bin<sup>3</sup>, HUANG Yilan<sup>2</sup> (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; 3.Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of peficitinib for treating rheumatoid arthritis (RA), and to provide evidence-based reference for the clinical treatment of RA. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, The Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database during from their establishment to September 2019, randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy and safety of Peficitinib (trial group) versus placebo (control group) in the treatment of RA were collected. The risk of bias assessment tool provided in Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0 was used to evaluate the quality after data extracted from clinical studies which met the inclusion criteria. Meta-analysis of the efficacy [the proportion of patients who met the American College of Rheumatology 20% improvement criteria (ACR20), ACR50, ACR70, the proportion of the patients with 28 joint disease activity index<2.6 calculated by erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR<2.6), the proportion of patients with 28 joint disease activity index<2.6 calculated by C-reactive protein (DAS28-CRP<2.6), etc.] and safety (incidence of total ADR) was performed by using Stata 16 statistical software. RESULTS: Totally 5 RCTs were included, involving 1 773 patients. Meta-analysis results showed that ACR20 {total [RR=1.85, 95% CI(1.45, 2.36), P<0.001], 50 mg[RR=1.51, 95% CI(1.04, 2.20), P=0.030], 100 mg[RR=2.01, 95% CI(1.29, 3.13), P=0.002], 150 mg[RR=2.39, 95% CI(1.58, 3.61), P<0.001]}、ACR50{total [RR=2.38, 95% CI(1.65, 3.42), P<0.001], 100 mg[RR=2.87, 95% CI(1.61, 5.11), P<0.001], 150 mg[RR=3.52, 95% CI(1.78, 6.96), P<

△ 基金项目:四川省科技厅重点研发(重大科技专项)项目(No.2019YFS0180);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ540)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学、循证药理学。E-mail:lewx-inn@outlook.com

# 通信作者:教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药理学、循证药理学。E-mail:hy13160131@163.com

0.001}], ACR70{total [RR=2.51, 95% CI(1.52, 4.14),  $P<0.001$ ], 100 mg[RR=3.50, 95% CI(1.62, 7.58),  $P=0.001$ ], 150 mg[RR=4.59, 95% CI(1.47, 14.30),  $P=0.009$ ]}, DAS28-ESR $<2.6$ {total [RR=4.83, 95% CI(3.20, 7.28),  $P<0.001$ ], 100 mg[RR=5.37, 95% CI(2.68, 10.77),  $P<0.001$ ], 150 mg[RR=7.44, 95% CI(3.78, 14.65),  $P<0.001$ ]} and DAS28-CRP $<2.6$ {total [RR=3.41, 95% CI(2.65, 4.39),  $P<0.001$ ], 100 mg[RR=4.00, 95% CI(2.67, 5.99),  $P<0.001$ ], 150 mg[RR=4.45, 95% CI(2.99, 6.63),  $P<0.001$ ]} in trial group were significantly higher than control group, with statistical significance. In term of safety, there was no statistical significance in the incidence of total ADR [RR=1.05, 95% CI(0.94, 1.16),  $P=0.395$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: For the treatment of RA, 100 mg or 150 mg peficitinib once per day is superior to placebo in terms of ACR20, ACR50 and ACR70, DAS28-ESR $<2.6$ , DAS28-CRP $<2.6$ ; the adverse events are mild and tolerable and it may be a new treatment option for RA.

**KEYWORDS** Peficitinib; Rheumatoid arthritis; JAK inhibitor; Meta-analysis

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以持续性滑膜炎、进行性关节损伤、畸形甚至残疾为主要临床表现的慢性自身免疫性疾病,可发生于任何年龄阶段,影响着全世界大约1%的人口,在我国的发病率为0.42%,且女性发病率显著高于男性<sup>[1-3]</sup>。临床上对于RA的治疗,均明确推荐首选传统类改善病情抗风湿药物(DMARDs)甲氨蝶呤;对于单药治疗后仍然是中/高疾病活动度的患者,推荐给予DMARDs或生物类DMARDs联合使用<sup>[4-5]</sup>。但由于甲氨蝶呤、生物制剂等不能对所有患者产生广泛且持久的疗效,因此临床上迫切需要寻找新的RA治疗方案。近年来,JAK家族的非受体蛋白酪氨酸激酶被认为是RA治疗的新靶点,JAK抑制剂口服小分子靶向药物成为了治疗RA的新选择,截至2019年8月,Tofacitinib、Baricitinib和Upadacitinib被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于RA的治疗,Peficitinib(研究代码:ASP015K、JNJ-54781532)被日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)批准在日本上市<sup>[6]</sup>。目前Peficitinib正在国内进行临床试验,但笔者尚未见较全面的系统评价。因此,本研究采用系统评价的方法,对Peficitinib治疗RA的疗效和安全性进行评价,以期为其在国内上市及临床治疗提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 Peficitinib治疗RA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 根据1987年美国风湿病学会(ACR)修订标准或者2010年ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)标准诊断为RA的患者,年龄 $\geq 18$ 岁,种族不限,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组:Peficitinib(不限剂量);对照组:安慰剂或阳性药物。两组患者均可给予其他干预措施。

1.1.4 结局指标 ①第12周达到ACR 20%缓解标准的患者比例(ACR20);②第12周达到ACR 50%缓解标准的患者比例(ACR50);③第12周达到ACR 70%缓解标准的患者比例(ACR70);④以红细胞沉降率计算的28个关节疾病活动指数 $<2.6$ 的患者比例(DAS28-ESR $<2.6$ );⑤以C反应蛋白计算的28个关节疾病活动指数 $<$

2.6的患者比例(DAS28-CRP $<2.6$ );⑥总不良反应发生率;⑦严重不良反应发生率。其中,①为主要结局指标,②~⑦为次要结局指标。

1.1.5 排除标准 其他炎性风湿性关节炎疾病;有结核感染病史(活动性或潜伏性);最近接受过活疫苗或减毒疫苗治疗;需要抗菌治疗的活动性感染或由于免疫系统受损而发展为感染的高风险患者;乙肝、丙肝或人类免疫缺陷病毒检测呈阳性者;恶性肿瘤患者;仅进行安全性研究的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据库,检索时限均为自建库起至2019年9月,中英文检索词包括“Peficitinib”“ASP015K”“JNJ-54781532”“类风湿关节炎”“Rheumatoid arthritis”。中文检索式为(Peficitinib OR ASP015K OR JNJ-54781532)AND(类风湿关节炎),英文检索式为(Peficitinib OR ASP015K OR JNJ-54781532)AND(Rheumatoid arthritis)。检索采取主题词和自由词相结合的方式。

### 1.3 资料提取和质量评价

由两名研究者根据纳入和排除标准,独立阅读文献题目和摘要进行初筛,对可能符合标准的文献阅读全文确定是否纳入,如遇分歧则通过讨论或由第3名研究者裁决。提取数据包括:研究的基本特征、患者的基线情况、干预措施、背景治疗、疗程、结局指标等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具,对纳入的文献从以下几个方面进行质量评价:随机方法、分配隐藏、对受试者和干预提供者施盲、结果数据完整、选择性结果报告、其他偏倚来源。采用修改后的Jadad量表对文献质量进行评分,其中随机序列生成、分配隐藏和双盲分别占2分,退出/失访占1分,总分为1~7分,低于4分提示文献质量较低。

### 1.4 统计学方法

采用Stata 16软件进行统计学分析。连续性变量采用加权均数差(WMD)作为效应量,二分类变量采用相对危险度(RR)作为效应量,区间估计均采用95%置信区间(95%CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验对纳入研究进行异质性

检验, 检验水准 $\alpha=0.1$ , 并结合 $I^2$ 进行判断: 若各研究间无统计学异质性( $P>0.1, I^2\leq 50\%$ ), 则采用固定效应模型; 反之, 则认为各研究间存在统计学异质性。通过亚组分析及敏感性分析异质性来源, 若仍无法确定异质性来源, 则采用随机效应模型。采用Egger检验进行发表偏倚风险分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

检索初得文献98篇, 首先用EndNote软件去除重复文献, 然后进一步阅读文献进行筛选, 最终纳入符合标准的文献5篇<sup>[7-11]</sup>, 共计1 773例患者, 发表语种均是英文。文献筛选流程及结果详见图1, 纳入研究的基本特

征详见表1。

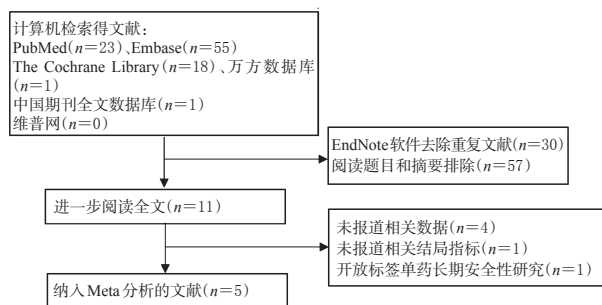


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Flow diagram and results of literature screening

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者(发表年份)	组别	干预措施	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ ), 岁	性别, 例		背景治疗	疗程, 周	结局指标
					男性	女性			
Genovese MC(2017) <sup>[7]</sup>	试验组	Peficitimb, 25 mg, qd	59	52.6 $\pm$ 10.2	13	46	改善病情抗风湿药物	12	①②③④⑤⑥⑦
		Peficitimb, 50 mg, qd	57	54.8 $\pm$ 10.0	9	48			
		Peficitimb, 100 mg, qd	58	54.9 $\pm$ 11.3	7	51			
		Peficitimb, 150 mg, qd	64	54.4 $\pm$ 12.5	14	50			
Kivitz AJ(2017) <sup>[8]</sup>	试验组	安慰剂	51	52.7 $\pm$ 12.2	9	42	甲氨蝶呤	12	①②③⑥⑦
		Peficitimb, 25 mg, qd	66	52.8 $\pm$ 11.9	11	55			
		Peficitimb, 50 mg, qd	78	52.3 $\pm$ 12.6	13	65			
		Peficitimb, 100 mg, qd	84	54.5 $\pm$ 12.8	16	68			
Takeuchi T(2016) <sup>[9]</sup>	试验组	安慰剂	72	52.6 $\pm$ 12.2	9	63	无	12	①②③④⑤⑥
		Peficitimb, 25 mg, qd	55	52.9 $\pm$ 9.5	9	46			
		Peficitimb, 50 mg, qd	57	54.2 $\pm$ 11.6	11	46			
		Peficitimb, 100 mg, qd	55	52.1 $\pm$ 12.1	13	42			
Takeuchi T(2019) <sup>[10]</sup>	试验组	Peficitimb, 150 mg, qd	58	51.6 $\pm$ 12.1	7	51	甲氨蝶呤	52	①②③④⑤⑥⑦
		安慰剂	56	54.2 $\pm$ 12.1	13	43			
		Peficitimb, 100 mg, qd	174	58.5 $\pm$ 10.8	56	118			
		Peficitimb, 150 mg, qd	174	56.2 $\pm$ 11.6	49	125			
Tanaka Y(2019) <sup>[11]</sup>	试验组	安慰剂	170	55.3 $\pm$ 12.1	49	121	无	52	①②③④⑤⑥⑦
		Peficitimb, 100 mg, qd	104	54.1 $\pm$ 12.2	27	77			
		Peficitimb, 150 mg, qd	102	55.0 $\pm$ 12.8	24	78			
		安慰剂	101	56.3 $\pm$ 11.7	28	73			

### 2.2 纳入研究的质量评价

本研究纳入的5项RCT均为随机、双盲的临床试验, 2项研究<sup>[10-11]</sup>描述了随机序列生成的具体方案, 1项研究<sup>[10]</sup>描述了分配隐藏的具体方案, 5项研究<sup>[7-11]</sup>均报道了退出或失访, Jadad评分均在5分以上, 总体研究质量较高。纳入研究的质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation results of included studies

第一作者(发表年份)	随机方法	分配隐藏	盲法	是否报道退出/失访	数据完整	选择性报告	其他偏倚	Jadad评分
Genovese MC(2017) <sup>[7]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	5
Kivitz AJ(2017) <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	5
Takeuchi T(2016) <sup>[9]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	5
Takeuchi T(2019) <sup>[10]</sup>	交互式网络响应系统	交互式网络响应系统	双盲	是	是	不清楚	不清楚	7
Tanaka Y(2019) <sup>[11]</sup>	偏硬币最小化程序	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	6

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 ACR20 5项研究<sup>[7-11]</sup>(1 773例患者)均报道了ACR20。各研究间有统计学异质性( $P<0.001, I^2=80.0\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 试验组的ACR20显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.85, 95%CI(1.45, 2.36),  $P<0.001$ ]。按照试验组给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 25 mg剂量组[RR=1.07, 95%CI(0.66, 1.73),  $P=0.786$ ]的ACR20高于对照组, 但差异无统计学意义; 50 mg剂量组[RR=1.51, 95%CI(1.04, 2.20),  $P=0.030$ ]、100 mg剂量组[RR=2.01, 95%CI(1.29, 3.13),  $P=0.002$ ]、150 mg剂量组[RR=2.39, 95%CI(1.58, 3.61),  $P<0.001$ ]的ACR20均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。ACR20的Meta分析森林图详见图2。

2.3.2 ACR50 5项研究<sup>[7-11]</sup>(1 773例患者)均报道了

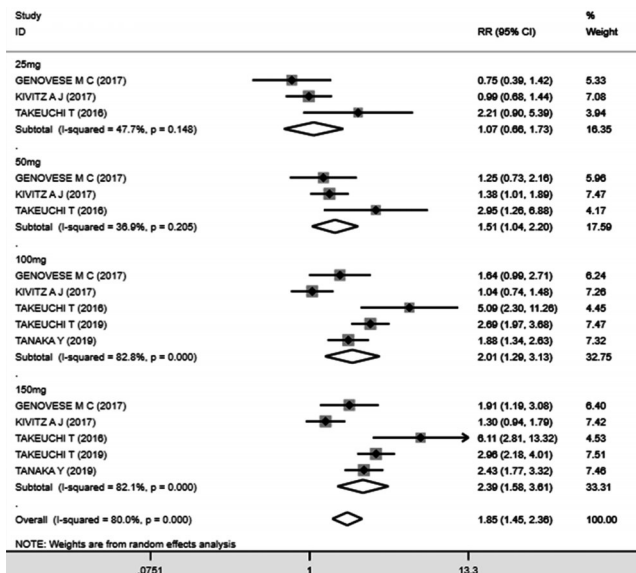


图2 ACR20的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of ACR20

ACR50。各研究间有统计学异质性 ( $P < 0.001$ ,  $I^2 = 74.2\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 试验组的ACR50显著高于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 2.38, 95% CI (1.65, 3.42),  $P < 0.001$ ]。按照试验组给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 25 mg 剂量组 [RR = 0.92, 95% CI (0.55, 1.56),  $P = 0.769$ ] 的 ACR50 低于对照组, 但差异无统计学意义; 50 mg 剂量组 [RR = 1.48, 95% CI (0.97, 2.25),  $P = 0.067$ ] 的 ACR50 高于对照组, 但差异无统计学意义; 100 mg 剂量组 [RR = 2.87, 95% CI (1.61, 5.11),  $P < 0.001$ ], 150 mg 剂量组 [RR = 3.52, 95% CI (1.78, 6.96),  $P < 0.001$ ] 的 ACR50 均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。ACR50 的 Meta 分析森林图详见图 3。

2.3.3 ACR70 5项研究<sup>[7-11]</sup>(1 773 例患者)均报道了 ACR70。各研究间有统计学异质性 ( $P = 0.001$ ,  $I^2 = 60.1\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 试验组的 ACR70 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 2.51, 95% CI (1.52, 4.14),  $P < 0.001$ ]。按照试验组给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 25 mg 剂量组 [RR = 0.79, 95% CI (0.36, 1.71),  $P = 0.547$ ] 的 ACR70 低于对照组, 但差异无统计学意义; 50 mg 剂量组 [RR = 1.54, 95% CI (0.80, 2.94),  $P = 0.196$ ] 的 ACR70 高于对照组, 但差异无统计学意义; 100 mg 剂量组 [RR = 3.50, 95% CI (1.62, 7.58),  $P = 0.001$ ], 150 mg 剂量组 [RR = 4.59, 95% CI (1.47, 14.30),  $P = 0.009$ ] 的 ACR70 均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。ACR70 的 Meta 分析森林图详见图 4。

2.3.4 DAS28-ESR < 2.6 4项研究<sup>[7, 9-11]</sup>(1 395 例患者)均报道了 DAS28-ESR < 2.6。各研究间无统计学异质性 ( $P = 0.312$ ,  $I^2 = 13.5\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量

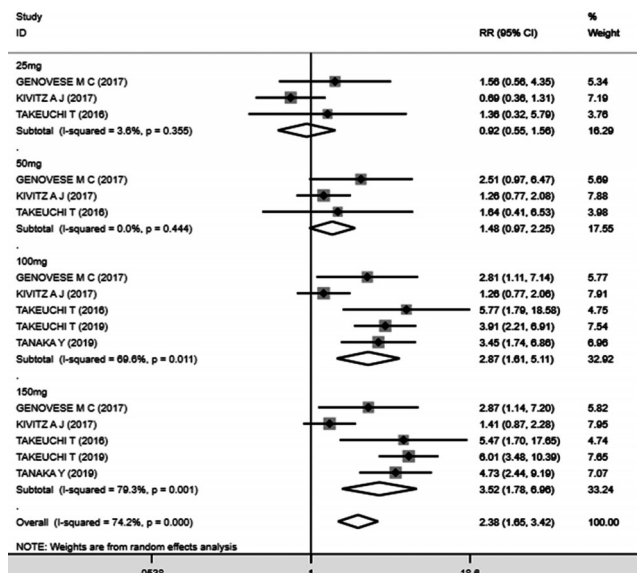


图3 ACR50的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ACR50

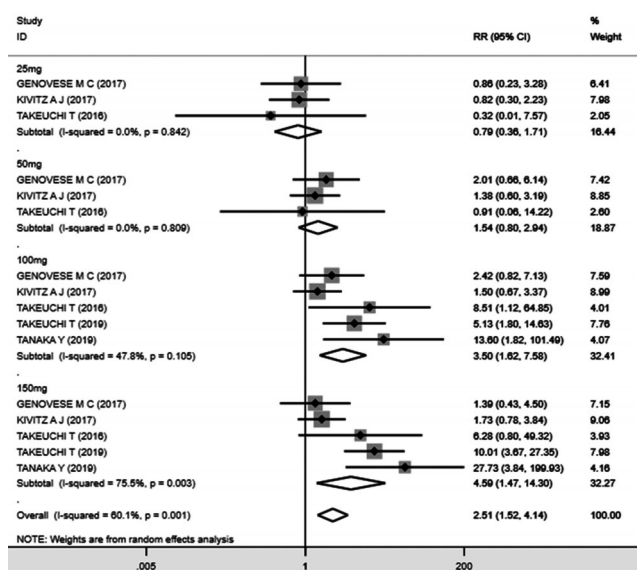


图4 ACR70的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of ACR70

进行分析。结果显示, 试验组的 DAS28-ESR < 2.6 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 4.83, 95% CI (3.20, 7.28),  $P < 0.001$ ]。按照试验组给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 25 mg 剂量组 [RR = 1.16, 95% CI (0.31, 4.25),  $P = 0.827$ ], 50 mg 剂量组 [RR = 1.41, 95% CI (0.41, 4.87),  $P = 0.588$ ] 的 DAS28-ESR < 2.6 均高于对照组, 但差异均无统计学意义; 100 mg 剂量组 [RR = 5.37, 95% CI (2.68, 10.77),  $P < 0.001$ ], 150 mg 剂量组 [RR = 7.44, 95% CI (3.78, 14.65),  $P < 0.001$ ] 的 DAS28-ESR < 2.6 均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。DAS28-ESR < 2.6 的 Meta 分析森林图详见图 5。

2.3.5 DAS28-CRP < 2.6 4项研究<sup>[7, 9-11]</sup>(1 395 例患者)均报道了 DAS28-CRP < 2.6。各研究间无统计学异质性

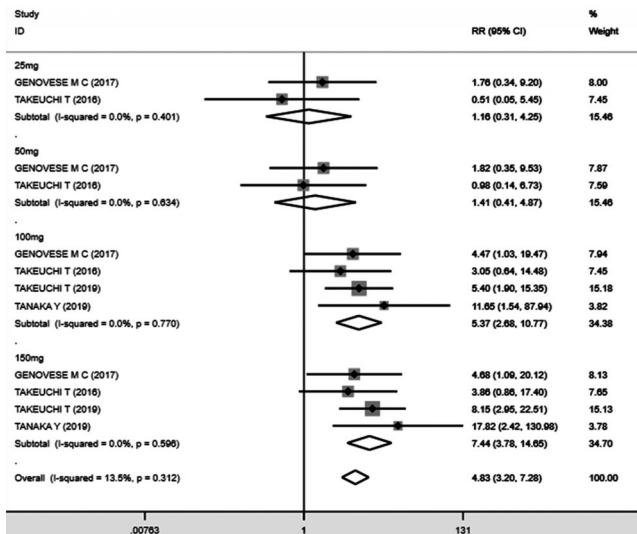


图5 DAS28-ESR<2.6的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of DAS28-ESR < 2.6 ( $P=0.028, I^2=49.1\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 试验组的 DAS28-CRP < 2.6 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 3.41, 95% CI (2.65, 4.39),  $P < 0.001$ ]。按照试验组给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 25 mg 剂量组 [RR = 0.48, 95% CI (0.16, 1.48),  $P = 0.203$ ] 的 DAS28-CRP < 2.6 低于对照组, 但差异无统计学意义; 50 mg 剂量组 [RR = 1.29, 95% CI (0.54, 3.07),  $P = 0.568$ ] 的 DAS28-CRP < 2.6 高于对照组, 但差异无统计学意义; 100 mg 剂量组 [RR = 4.00, 95% CI (2.67, 5.99),  $P < 0.001$ ]、150 mg 剂量组 [RR = 4.45, 95% CI (2.99, 6.63),  $P < 0.001$ ] 的 DAS28-CRP < 2.6 均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。DAS28-CRP < 2.6 的 Meta 分析森林图详见图 6。

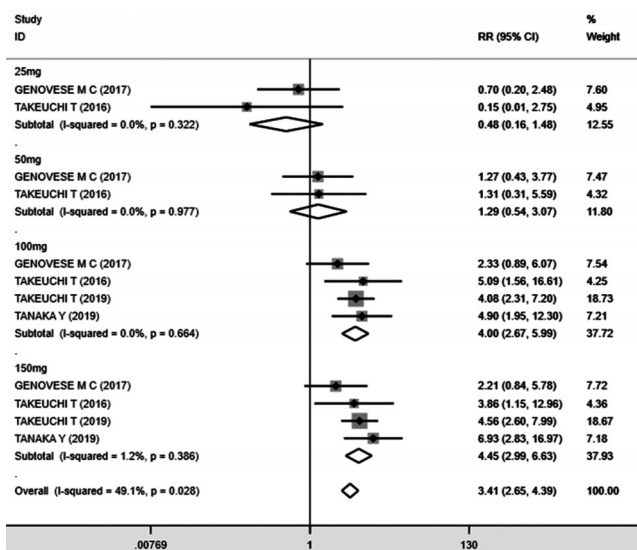


图6 DAS28-CRP<2.6的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of DAS28-CRP < 2.6

2.3.6 安全性指标 5个研究<sup>[7-11]</sup>(1 773例患者)均报道了总不良反应发生率。各研究间无统计学异质性( $P =$

0.898,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 试验组与对照组的总不良反应发生率差异无统计学意义 [RR = 1.05, 95% CI (0.94, 1.16),  $P = 0.395$ ]。试验组其他安全性指标与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), Meta 分析结果详见表 3。

表3 除总不良反应发生率以外的安全性指标的Meta分析结果

Tab 3 Meta analysis results of security indicators except for total incidence of ADR

结局指标	纳入研究数	例数	$I^2, \%$	合并效应模型	RR (95% CI)	$P$
严重不良反应发生率	4 <sup>[7-8, 10-11]</sup>	1 492	0	固定	0.90 (0.44, 1.86)	0.784
腹泻发生率	3 <sup>[7-9]</sup>	948	0	固定	1.12 (0.47, 2.67)	0.790
上呼吸道感染发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	667	0	固定	0.94 (0.39, 2.24)	0.885
尿路感染发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	667	0	固定	0.82 (0.36, 1.84)	0.625
消化不良发生率	2 <sup>[7-9]</sup>	570	0	固定	1.44 (0.26, 7.94)	0.674
头痛发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	667	0	固定	1.70 (0.39, 7.32)	0.477
鼻咽炎发生率	2 <sup>[8-9]</sup>	659	1.1	固定	1.87 (0.75, 4.62)	0.177

## 2.4 发表偏倚分析结果

对 Peficitinib 与安慰剂总不良反应发生率结局指标比较的发表偏倚风险分析结果显示, 纳入的研究间不存在发表偏倚风险 ( $P = 0.109$ )。

## 3 讨论

JAK 是一种非受体酪氨酸激酶, 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和选择性酪氨酸激酶 2 (TYK2) 等 4 个成员, 与信号传导及转录激活因子 (STAT) 形成重要的信号传导通路<sup>[12]</sup>。该通路是一条与炎症、肿瘤相关的信号传导通路, 广泛参与体内细胞增殖、分化、凋亡、调节免疫反应与细胞稳态等重要过程<sup>[13]</sup>。RA 患者免疫紊乱与肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1、IL-6 等细胞因子激活该通路有关<sup>[13]</sup>。Peficitinib 是 JAK1/2/3 及 TYK2 的抑制剂, 尤其对 JAK3 有很强的抑制作用, 可通过阻断 JAK-STAT 信号传导通路, 调节体内免疫反应, 改善 RA 患者关节受损状况<sup>[13]</sup>。

本研究对 Peficitinib 的疗效和安全性进行了 Meta 分析, 结果显示, 在 ACR20 方面, 25 mg 剂量组与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 50 mg、100 mg 和 150 mg 剂量组与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在 ACR50、ACR70、DAS28-ESR < 2.6 和 DAS28-CRP < 2.6 等疗效指标方面, 25、50 mg 剂量组与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 100、150 mg 剂量组均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明该剂量对 RA 患者有效, 因此推荐临床使用 100 mg 或 150 mg 剂量。除此之外, 在预防关节破坏方面, Takeuchi T 等<sup>[10]</sup>的研究表明, 与安慰剂相比, Peficitinib 组患者关节间隙狭窄 (JSN) 和糜烂评分较基线显著降低, 该药还具有预防结构性关节损伤的价值。

安全性方面, 本研究表明 Peficitinib 不良反应轻微, 总不良反应发生率及其他安全性指标与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。持续时间达 52 周的

Takeuchi T等<sup>[10]</sup>和Tanaka Y等<sup>[11]</sup>的研究表明,100 mg和150 mg剂量的Peficitinib耐受性良好,从安全角度看没有明显的剂量依赖性,并且与其他JAK抑制剂相比,在严重感染、带状疱疹相关疾病(包括水痘)和恶性肿瘤发病率方面没有显著差异。一项开放标签、单臂、非比较性、长达2年的安全性研究<sup>[14]</sup>也表明,Peficitinib 100 mg,每日1次,能够对中、重度RA患者表现出稳定的安全性和持续的有效性。

患者依从性方面,Tofacitinib、Baricitinib、Upadacitinib、Peficitinib等具有新型作用机制的JAK抑制剂小分子靶向药物比生物制剂的价格相对较低,且只需口服,可显著提高患者的依从性。

本研究共纳入5项RCT,均为随机、双盲的高质量研究,Jadad评分均不低于5分,总体研究质量较高。与之前的Meta分析<sup>[15]</sup>(包括本文纳入的3篇早期Ⅱ期研究<sup>[7-9]</sup>,948例患者)相比,本研究更新纳入多篇高质量Ⅲ期研究,新增DAS28-ESR<2.6及DAS28-CRP<2.6等疗效指标,同时对可能发生的不良反应均进行了安全性分析。本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的研究数量较少,样本量较小,随访持续时间较短,且Peficitinib与阳性药物头对头比较的临床试验少,而仅纳入安慰剂比较的RCT,尚需设计更多的RCT及阳性对照试验以全面评估其疗效和安全性。(2)本研究采用传统Meta分析方法,未对25、50、100、150 mg剂量的Peficitinib的相对疗效和安全性进行比较。(3)由于客观条件的限制,本研究未对日语数据库进行检索,语种仅限中文和英文。(4)部分指标异质性较大,可能与不同研究纳入人群的差异有关,排除Kivitz AJ等<sup>[8]</sup>的研究后可一定程度降低异质性。

综上所述,每日口服Peficitinib 100 mg或150 mg在治疗RA方面优于安慰剂,且不良反应轻微、可耐受,对于以前使用其他DMARDs治疗无效的患者来说,Peficitinib可能会成为治疗RA的新选择。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] MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086):2328-2337.

[2] SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2023-2038.

[3] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(3):300-307.

[4] 中华医学会风湿病学分会.2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4):242-251.

[5] 李世琴,李亚玲,黄毅岚,等.选择性Janus激酶1抑制剂Upadacitinib和Filgotinib治疗类风湿性关节炎疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(15):2130-

2135.

[6] TANAKA Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside[J]. *J Biochem*, 2015, 158(3):173-179.

[7] GENOVESE MC, GREENWALD M, CODDING C, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(5):932-942.

[8] KIVITZ AJ, GUTIERREZ-URENA SR, POILEY J, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(4):709-719.

[9] TAKEUCHI T, TANAKA Y, IWASAKI M, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II b study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6):1057-1064.

[10] TAKEUCHI T, TANAKA Y, TANAKA S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10):1305-1319.

[11] TANAKA Y, TAKEUCHI T, TANAKA S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10):1320-1332.

[12] 张蓓蓓,蔡辉. Janus 激酶抑制剂治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(6):421-424.

[13] 纪前前,郭伟伟,张倩倩,等. JAK 抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(5):711-713.

[14] GENOVESE MC, GREENWALD MW, GUTIERREZ-URENA SR, et al. Two-year safety and effectiveness of peficitinib in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: a phase II b, open-label extension study[J]. *Rheumatol Ther*, 2019, 6(4):503-520.

[15] LEE YH, SONG GG. Comparative efficacy and safety of peficitinib 25, 50, 100, and 150 mg in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(1):65-72.

(收稿日期:2020-01-07 修回日期:2020-02-22)

(编辑:刘明伟)