

JAK 抑制剂治疗类风湿性关节炎的系统评价再评价[△]

王海坤^{1*}, 王 婕^{2#}, 吴 娜¹, 李存明³, 林紫薇⁴, 吴 炜¹(1.安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院药学部,安徽亳州 236800;2.亳州学院中药学院,安徽亳州 236800;3.安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院中医科,安徽亳州 236800;4.安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院全科医学科,安徽亳州 236800)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)11-1362-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.11.14

摘要 目的:对Janus激酶(JAK)抑制剂治疗类风湿性关节炎(RA)的系统评价进行再评价,以期为该类药物治疗RA提供循证依据。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库和维普网,搜集JAK抑制剂治疗RA的系统评价,检索时限为建库至2020年12月。对纳入的系统评价进行资料提取后,运用PRISMA声明、AMSTAR2量表及GRADE方法评价纳入文献的报告质量、方法学质量及结局指标证据等级。结果:最终纳入12篇系统评价,包含103个结局指标。其PRISMA评分介于17.5~22.5之间,报告质量缺陷主要表现在方案和注册等方面。AMSTAR2评价结果显示,纳入的系统评价中低质量和极低质量研究各6篇,无高质量和中等质量研究。GRADE评价结果显示,结局指标证据质量为中低等。证据总结表明,相较于安慰剂,JAK抑制剂可缓解RA的各项指标,而相较于阿达木单抗的优势则不明显;JAK抑制剂不增加严重不良事件的发生率,但对总不良事件和肝损伤发生率的影响各系统评价结论不一致。结论:JAK抑制剂治疗RA的有效性,相较于安慰剂具有一定的优势,相较于其他药物尚需更多的研究加以论证;而其在安全性方面的优势尚不确定。

关键词 Janus激酶抑制剂;类风湿性关节炎;系统评价再评价;有效性;安全性

JAK Inhibitors Therapy for Rheumatoid Arthritis: An Overview of Systematic Reviews

WANG Haikun¹, WANG Jie², WU Na¹, LI Cunming³, LIN Ziwei⁴, WU Wei¹(1. Dept. of Pharmacy, Bozhou Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology/Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 2. TCM School of Bozhou College, Anhui Bozhou 236800, China; 3. Dept. of TCM, Bozhou Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology/Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 4. Dept. of General Medicine, Bozhou Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology/Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To overview the systematic reviews on JAK inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), and to provide evidence-based basis for the treatment of RA with these drugs. METHODS: The Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database and VIP were electronically searched to collect systematic reviews of JAK inhibitors in the treatment of RA from inception to Dec. 2020. After data extraction of included systematic review, PRISMA statement, AMSTAR2 scale and GRADE were used to evaluate the report quality, methodological quality and the level of evidence for outcome indicators. RESULTS: A total of 12 systematic reviews involving 103 outcomes were included. PRISMA score of systematic reviews was between 17.5 and 22.5, and the reported quality defects were mainly reflected in scheme, registration and other aspects. AMSTAR2 evaluation results showed that there were 6 studies of low quality and 6 studies of very low quality, without high-quality study and medium-quality study. GRADE assessment results for outcome indicators showed low to medium quality of evidence. The summary of evidence showed that compared to placebo, JAK inhibitor could alleviate various indicators of RA; compared to adalimumab, the advantage was not obvious. JAK inhibitors did not increase the incidence of serious adverse events, but the systematic reviews were inconsistent in their effects on the incidence of total adverse events and liver injury. CONCLUSIONS: The efficacy of JAK inhibitors in the treatment of RA has certain advantages over placebo, but more studies are needed to demonstrate the efficacy of JAK inhibitors in the treatment of RA compared to other drugs; the advantage of safety is uncertain.

KEYWORDS JAK inhibitors; Rheumatoid arthritis; Overview of systematic reviews; Efficacy; Safety

[△] 基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(No.1804h080-20296);安徽理工大学校级资助项目(No.QN2019141)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail: 290414568@qq.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:临床药学、中药药效学物质基础。E-mail: 18712225783@139.com

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身免疫系统疾病,其特征是持续的关节损伤,常常累及关节外的其他器官或系统^[1]。RA在全球的发病率约为0.5%~1%,而在我国的发病率较低,约为0.2%~0.4%^[2],但由于我国人口基数较大,故总体患病人数较

多,严重影响了患者生活质量和预期寿命。

Janus 激酶(JAKs)是一个细胞内酪氨酸激酶家族,是多个细胞因子和生长因子下游信号传递的介质,这些细胞因子及生长因子介导着数种炎症和自身免疫性疾病^[3],包括RA等。JAK抑制剂能够抑制多个细胞因子诱导的胞内信号,从而调节RA发病机制中涉及的多种炎症路径^[4]。目前,已有多种JAK抑制剂被用于RA的治疗,比如托法替尼、巴瑞克替尼、乌帕替尼等,在Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中,这些JAK抑制剂表现出了良好的疗效^[5]。作为新型药物,JAK抑制剂长期使用的有效性和安全性尚需进一步验证。近年来,已有多个基于JAK抑制剂治疗RA的系统评价发表,但这些系统评价纳入的JAK抑制剂种类选择不一,结局指标不尽相同,研究结论易受多种混杂因素的影响。本研究旨在对JAK抑制剂治疗RA的系统评价进行再评价,评估其报告质量、方法学质量和证据质量,以期对JAK抑制剂治疗RA的临床应用和研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入基于随机对照试验(RCT)的Meta分析/系统评价,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入依据美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)修订标准(1987年)或ACR/欧洲抗风湿病联盟标准(2010年)确诊为RA的患者,其性别、年龄、种族、发病时间、病程等不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予JAK抑制剂,联用或不联用常规治疗,常规治疗包括甲氨蝶呤(MTX)、抗风湿药物(DMARDs)、糖皮质激素、其他生物制剂等;对照组患者给予常规治疗或安慰剂。

1.1.4 结局指标 结局指标包括:①按ACR分类标准,病情缓解20%(ACR20)的患者比例;②ACR50的患者比例;③ACR70的患者比例;④28个关节疾病活动度指数(DAS28)≤3.2的患者比例;⑤总不良事件(AE)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肝损伤发生率。其中①~④为疗效指标,其余为安全性指标;①~③、⑤~⑥为主要指标,其余为次要指标。

1.1.5 排除标准 排除标准包括:①重复发表的文献;②无法提取数据的文献;③尚未完成的系统评价;④网状Meta分析;⑤对照组干预措施包含其他JAK抑制剂的文献;⑥研究对象为RA并发症或RA合并其他疾病的患者;⑦未报道主要结局指标的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)和维普网(VIP),收集JAK抑制剂治疗RA的系统评价,检索时限均为建库起至2020年12月。另外,通过追溯纳入研究

的参考文献,以补充获得相关文献。检索采用主题词结合自由词的方式进行。中文检索词包括“类风湿性关节炎”“JAK抑制剂”“托法替尼”“巴瑞克替尼”“非戈替尼”“乌帕替尼”“系统评价”“Meta分析”“荟萃分析”“系统综述”等;英文检索词包括“rheumatoid arthritis”“janus kinase inhibitor”“tofacitinib”“baricitinib”“filgotinib”“upadacitinib”“meta-analysis”“systematic review”等。以PubMed为例,其具体检索策略见表1。

表1 PubMed检索策略示例

Tab 1 PubMed retrieval strategy

步骤	检索策略
#1	rheumatoid arthritis[MeSH Terms]
#2	rheumatoid arthritis[Title/Abstract] or RhA[Title/Abstract] or RA[Title/Abstract]
#3	#1 or #2
#4	Janus kinase inhibitor[MeSH Terms] or tofacitinib[MeSH Terms] or baricitinib[MeSH Terms] or filgotinib[MeSH Terms] or upadacitinib[MeSH Terms] Janus kinase inhibitors[Title/Abstract] or JAK inhibitors[Title/Abstract] or tofacitinib[Title/Abstract] or CP-690550[Title/Abstract] or baricitinib[Title/Abstract] or LY3009104[Title/Abstract] or INCB028050 [Title/Abstract] or filgotinib[Title/Abstract] or ABT-494[Title/Abstract] or upadacitinib[Title/Abstract] or GLPG0634[Title/Abstract]
#5	#4 or #5
#6	meta analysis[Publication Type]
#7	meta analysis[Title/Abstract]
#8	review[Title/Abstract]
#9	systematic[Title/Abstract]
#10	#7 or #8 or (#9 and #10)
#11	#3 and #6 and #11
#12	#3 and #6 and #11

1.3 文献筛选和资料提取

由2位研究者独立筛选文献并提取数据,然后交叉核对,遇有分歧由第3位研究者协助判断。筛选时先阅读标题及摘要,排除明显不相关的文献后,阅读剩余文献全文,以判断是否纳入。数据提取内容包括:1)基本信息,包括作者、发表(或更新)时间、纳入文献数和患者数、研究对象、试验组和对照组干预措施、结局指标、质量评价工具等;2)系统评价的方法学及报告的条目符合情况;3)统计分析结果,系统评价对各个结局指标的定量或定性分析结果。

1.4 评价方法

1.4.1 报告质量评价 运用PRISMA声明评价纳入系统评价的文献报告质量,对条目信息报告的完整程度作出判断并记录。该声明共包括27个条目,具体可参见文献[6]。

1.4.2 方法学质量评价 运用AMSTAR2量表评价纳入系统评价的方法学质量,判断纳入系统评价是否符合各条目标准^[7],该标准共计16个条目,分别为:条目1——研究内容和纳入标准是否基于PICO原则构建;条目2——前期是否发表研究方案,该方案与实际研究有无明显偏倚;条目3——纳入研究设计类型的选择理由是否说明;条目4——文献检索策略是否全面;条目5——文献筛选是否由2人独立完成;条目6——数据提取是否由2人独立完成;条目7——排除的文献清单及

理由是否提供;条目8——纳入研究的基本特征是否详细描述;条目9——纳入研究的偏倚风险是否使用合理工具评估;条目10——纳入研究的资金支持是否报道;条目11——若执行了Meta分析,结果合并的统计学方法是否恰当;条目12——若执行了Meta分析,纳入研究的偏倚风险对结果合并的潜在影响是否评估;条目13——纳入研究的偏倚风险对系统评价结果的影响是否讨论/解释;条目14——对异质性是否合理讨论/解释;条目15——若进行定量分析,发表偏倚是否检测,对研究结果的影响是否评估;条目16——潜在的利益冲突和任何资助是否报告。其中的关键条目为2、4、7、9、11、13、15。

1.4.3 证据质量评价 提取纳入系统评价的主要结局指标的Meta分析结果,二分类数据提取相对危险度(RR)或比值比(OR),连续性变量提取加权均数值(WMD);同时提取95%置信区间(CI)。运用证据等级的评估、制订与评价(GRADE)方法评价主要结局指标的证据质量等级, GRADE证据降级因素包括局限性、不一致性、间接性、不精确性、存在发表偏倚^[8]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索出相关文献186篇,经逐步筛选,最终纳入12篇系统评价^[9-20]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入系统评价的基本信息

纳入系统评价中,英文5篇^[9-13]、中文7篇^[14-20],发表时间为2013—2020年。期刊公开发表文献11篇,均为JAK抑制剂与安慰剂的比较^[9-19];硕士论文1篇,为JAK抑制剂与肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂的比较^[20]。系统评价对纳入RCT的方法学质量评价,8篇采用Cochrane偏倚风险评估工具^[9-11,16-20],3篇采用Jadad或改良Jadad量表^[12-14],1篇同时采用上述两种工具^[15]。纳入系统评价的

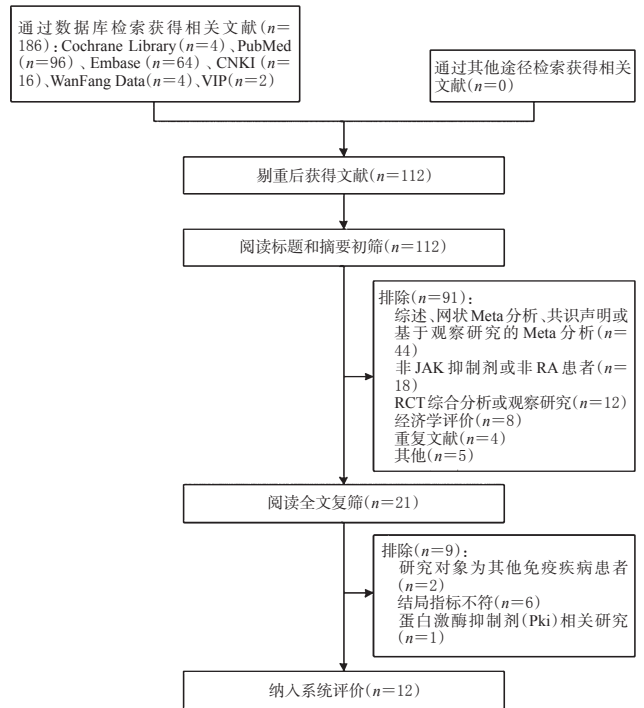


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening flow plot

基本信息见表2。

2.3 纳入系统评价的质量评价

2.3.1 报告质量评价 纳入系统评价的PRISMA评分为17.5~22.5分(见表2),其中评分21.0~27.0分的有8篇^[9-11,13,15-16,18,20](66.7%);报告相对完全,无严重信息缺陷;评分17.0~21.0分的有4篇^[12,14,17,19](33.3%);报告存在一定缺陷。所有系统评价均全面报告了标题、理论基础、纳入标准、信息来源、单个研究存在的偏倚和结果、概括效应指标、结果综合、证据总结、局限性等;报告质量缺陷主要表现在方案和注册、其他分析、资金支持等

表2 纳入系统评价的基本信息

Tab 2 General information of included systematic reviews

第一作者及发表年份	文献数(患者例数)	干预措施		疗程	结局指标	偏倚风险评估工具	PRISMA评分
		试验组	对照组				
He2013 ^[9]	8(3 791)	托法替尼联用或不联用MTX/DMARDs	安慰剂联用或不联用MTX/DMARDs	6~104周	①②⑤	Cochrane 偏倚风险评估工具	22.5
Wang2020 ^[10]	20(8 982)	托法替尼/巴瑞克替尼/乌帕替尼联用或不联用MTX/DMARDs	安慰剂联用MTX/DMARDs	6~24周	①③⑥⑦⑧⑨	Cochrane 偏倚风险评估工具	22.5
Kunwar2018 ^[11]	5(2 485)	巴瑞克替尼联用或不联用MTX/DMARDs/糖皮质激素/其他生物制剂	安慰剂联用或不联用MTX/DMARDs/糖皮质激素/其他生物制剂	12~24周	①②③④⑤⑥⑧⑨	Cochrane 偏倚风险评估工具	21.5
Kawalec2013 ^[12]	8(2 207)	托法替尼联用或不联用MTX	安慰剂/阿达木单抗联用或不联用MTX	6~48周	①②⑥	Jadad量表	19.5
Song2014 ^[13]	5(1 590)	托法替尼联用或不联用MTX	安慰剂联用或不联用MTX	6~24周	①③⑥⑦⑧	Jadad量表	21.0
刘雅2015 ^[14]	8(2 909)	托法替尼	安慰剂	6个月	①②③④⑤⑥	Jadad量表	17.5
刘鑫2020 ^[15]	5(1 773)	Peficitimb	安慰剂/阳性药物	12~52周	①②③④⑤⑥	Cochrane 偏倚风险评估工具;改良Jadad量表	22.5
张春燕2018 ^[16]	9(3 742)	托法替尼联用或不联用MTX	安慰剂联用或不联用MTX	3个月	①③⑥⑨	Cochrane 偏倚风险评估工具	22.5
姚兰2020 ^[17]	7(4 208)	乌帕替尼联用DMARDs	安慰剂联用DMARDs	12~26周	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩	Cochrane 偏倚风险评估工具	19.0
李世琴2019 ^[18]	8(2 738)	非戈替尼/乌帕替尼联用MTX/DMARDs	安慰剂联用MTX/DMARDs	4~24周	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩	Cochrane 偏倚风险评估工具	21.5
秦元2018 ^[19]	6(3 546)	巴瑞克替尼联用MTX/DMARDs	安慰剂联用MTX/DMARDs	12~52周	①②③⑤⑥⑦⑧⑨	Cochrane 偏倚风险评估工具	20.0
潘志群2019 ^[20]	4(1 920)	托法替尼	肿瘤坏死因子拮抗剂	3~12个月	①②③④	Cochrane 偏倚风险评估工具	21.0

方面。纳入系统评价的PRISMA质量评分见表3。

表3 纳入系统评价的PRISMA质量评分

Tab 3 PRISMA quality score of included systematic reviews

PRISMA条目	编号	完全满足		部分满足		不满足	
		数量,篇	比例,%	数量,篇	比例,%	数量,篇	比例,%
标题	1	12	100	0	0	0	0
结构式摘要	2	0	0	10	83.3	2	16.7
理论基础	3	12	100	0	0	0	0
目的	4	4	33.3	8	66.7	0	0
方案和注册	5	0	0	0	0	12	100
纳入标准	6	12	100	0	0	0	0
信息来源	7	12	100	0	0	0	0
检索	8	2	16.7	9	75.0	1	8.3
研究选择	9	11	91.7	0	0	1	8.3
资料提取	10	4	33.3	3	25.0	5	41.7
资料条目	11	10	83.3	0	0	2	16.7
单个研究存在的偏倚	12	12	100	0	0	0	0
概括效应指标	13	12	100	0	0	0	0
结果综合	14	12	100	0	0	0	0
研究偏倚	15	4	33.3	0	0	0	0
其他分析	16	5	41.7	0	0	7	58.3
研究选择	17	11	91.7	1	8.3	0	0
研究特征	18	11	91.7	0	0	1	8.3
研究内部偏倚风险	19	11	91.7	0	0	1	8.3
单个研究结果	20	12	100	0	0	0	0
结果的综合	21	12	100	0	0	0	0
研究间偏倚	22	8	66.7	0	0	4	33.3
其他分析	23	7	58.3	0	0	5	41.7
证据总结	24	12	100	0	0	0	0
局限性	25	12	100	0	0	0	0
结论	26	10	83.3	2	16.7	0	0
资金	27	4	33.3	0	0	8	66.7

2.3.2 方法学质量评价 AMSTAR2评估结果显示,纳入的系统评价中,低质量^[9-10,12-13,15-16]和极低质量研究^[11,14,17-20]各6篇,无高质量和中等质量研究;10个条目报道较为完整(≥70%),分别为条目1(100%)、条目4(91.7%)、条目5(91.7%)、条目6(91.7%)、条目8(91.7%)、条目9(100%)、条目11(100%)、条目12(83.3%)、条目13(91.7%)、条目14(75.0%),详见表4。

2.3.3 证据学质量评价 GRADE证据质量评价结果显示,纳入系统评价的结局指标共103个,其中中等质量指标23个(22.3%),低质量指标37个(35.9%),极低质量指标43个(41.7%)。纳入系统评价的总体结局指标证据等级为中低等,详见表5[表中,“△”为纳入RCT(怀疑)在随机、分配隐藏、盲法或选择性报告方面存在一定偏倚;“◇”为置信区间重叠差,异质性中, I^2 值较大(>40%);“*”为置信区间重叠差,异质性高, I^2 值很大(>75%);“”为纳入RCT较少,置信区间较宽或包含无效值(1.0);“▽”为存在发表偏倚或未描述;“⊕”为漏斗图不对称]。

2.4 纳入系统评价的报道的疗效评价结果

2.4.1 ACR20患者比例 11篇研究对JAK抑制剂相较于安慰剂的ACR20患者比例进行了合并分析^[9-19],其中

表4 纳入系统评价的AMSTAR2质量评价结果

Tab 4 AMSTAR2 quality evaluation results of included systematic reviews

第一作者及发表年份	条目																可信用度评价
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
He 2013 ^[9]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Wang 2020 ^[10]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Kunwar 2018 ^[11]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	极低
Kawalec 2013 ^[12]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	低
Song 2014 ^[13]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
刘雅 2015 ^[14]	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	极低
刘鑫 2020 ^[15]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
张春燕 2018 ^[16]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	低
姚兰 2020 ^[17]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	极低
李世琴 2019 ^[18]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
秦元 2018 ^[19]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
潘志群 2019 ^[20]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	极低
Y+PY比例,%	100	0	0	91.7	91.7	91.7	66.7	91.7	100	33.3	100	83.3	91.7	75.0	50.0	33.3	

注:Y表示是;PY表示部分是;N表示否;*表示关键条目

Note: Y means yes; PY means partial yes; N means no; * means key item

10篇显示试验组优于对照组^[10-19],1篇显示治疗3个月后试验组ACR20患者比例高于对照组,而治疗6个月后试验组ACR20患者比例与对照组之间差异无统计学意义^[9]。1篇研究对JAK抑制剂相较于阿达木单抗的ACR20患者比例进行了合并分析,结果显示差异无统计学意义^[20]。

2.4.2 ACR50患者比例 8篇研究对JAK抑制剂相较于安慰剂的ACR50患者比例进行了合并分析^[9,11-12,14-15,17-19],结果均显示试验组优于对照组。2篇研究对JAK抑制剂相较于阿达木单抗的ACR50患者比例进行了合并分析^[12,20],1篇显示试验组优于对照组^[12],1篇仅显示托法替尼5mg治疗3个月后试验组ACR50患者比例高于安慰剂,而其余差异均无统计学意义^[20]。

2.4.3 ACR70患者比例 6篇研究对JAK抑制剂相较于安慰剂的ACR70患者比例进行了合并分析,均显示试验组优于对照组^[11,14-15,17-19]。1篇研究对JAK抑制剂相较于阿达木单抗的ACR70患者比例进行了合并分析,仅显示托法替尼10mg治疗6个月后试验组ACR70的患者比例高于安慰剂,而其余差异均无统计学意义^[20]。

2.4.4 DAS28≤3.2患者比例 5篇研究对JAK抑制剂相较于安慰剂的DAS28≤3.2患者比例进行了合并分析,结果均显示试验组优于对照组^[11,14-15,17-18]。1篇研究对JAK抑制剂相较于阿达木单抗的DAS28≤3.2患者比例进行了合并分析,结果显示差异无统计学意义^[20]。

2.5 纳入系统评价的报道的安全性评价结果

2.5.1 AE和SAE 10篇研究对AE发生率进行了合并分析^[9-11,13-19],其中5篇显示试验组AE发生率高于对照组^[10,16-19],另外5篇显示差异无统计学意义^[9,11,13-15]。10篇研究对SAE发生率进行了合并分析,结果显示试验组与对照组SAE发生率比较差异无统计学意义^[10-19]。

表5 纳入系统评价的GRADE证据等级

Tab 5 Grade of GRADE evidence in included systematic reviews

第一作者及发表年份	结局指标(研究数)	RR/OR/WMD(95%CI)	局限性	不一致	间接性	不精确	发表偏倚	证据质量	
He 2013 ^[9]	托法替尼5 mg vs. 安慰剂								
	治疗3个月ACR20患者比例(5)	1.65(1.08, 2.53)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低	
	治疗6个月ACR20患者比例(3)	1.09(0.89, 1.33)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	治疗3个月ACR50患者比例(3)	1.95(1.00, 3.80)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	托法替尼10 mg vs. 安慰剂								
	治疗3个月ACR20患者比例(5)	1.97(1.32, 2.92)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低	
	治疗6个月ACR20患者比例(3)	1.11(0.91, 1.36)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	治疗3个月ACR50患者比例(3)	2.35(1.26, 4.38)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低	
	不良反应								
Wang 2020 ^[10]	AE发生率(5)	1.43(0.68, 3.03)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	0	低	
	ACR20患者比例(15)	2.03(1.87, 2.20)	0	-1 ^o	0	0	0	中	
	AE发生率(17)	1.09(1.05, 1.13)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
	SAE发生率(18)	1.11(0.86, 1.42)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	0	低	
	感染发生率(11)	1.34(1.17, 1.52)	0	-1 ^o	0	0	0	中	
	严重感染发生率(14)	1.42(0.93, 2.17)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	0	低	
	带状疱疹发生率(10)	2.57(1.43, 4.62)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低	
	Kunwar 2018 ^[11]	ACR20患者比例(3)	2.09(1.60, 2.71)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低
		ACR50患者比例(3)	2.30(1.68, 3.15)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低
ACR70患者比例(3)		4.05(2.54, 6.44)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低	
DAS28≤3.2患者比例(3)		3.20(2.14, 4.78)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低	
AE发生率(4)		1.03(0.80, 1.34)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
SAE发生率(4)		0.68(0.37, 1.27)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
严重感染发生率(4)		0.98(0.27, 3.49)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
带状疱疹发生率(4)		2.34(0.27, 20.47)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
Kawalec 2013 ^[12]		安慰剂 vs. 托法替尼							
	ACR20患者比例(8)	0.43(0.34, 0.55)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	-1 ^v	极低	
	SAE发生率(7)	0.81(0.31, 2.14)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
Song 2014 ^[13]	阿达木单抗 vs. 托法替尼								
	ACR50患者比例(2)	0.65(0.49, 0.87)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	中	
Song 2014 ^[13]	托法替尼5 mg vs. 对照组								
	ACR20患者比例(3)	2.445(1.229, 4.861)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	-1 ^v	极低	
	AE发生率(3)	1.091(0.387, 3.081)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	SAE发生率(3)	1.430(0.293, 6.971)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	感染发生率(3)	1.626(0.580, 4.560)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	严重感染发生率(3)	0.709(0.075, 6.695)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	托法替尼10 mg vs. 对照组								
	ACR20患者比例(3)	2.597(1.514, 4.455)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	-1 ^v	极低	
	AE发生率(3)	1.285(0.481, 3.430)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	SAE发生率(3)	1.035(0.177, 6.045)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	感染发生率(3)	2.133(1.268, 3.590)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低	
	严重感染发生率(3)	0.624(0.066, 5.900)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
	刘雅 2015 ^[14]	治疗3个月ACR20患者比例(8)	1.92(1.42, 2.59)	-1 ^a	-2 ^a	0	0	0	极低
		治疗3个月ACR50患者比例(8)	3.07(2.56, 3.67)	-1 ^a	0	0	0	0	中
		治疗3个月ACR70患者比例(8)	3.88(2.87, 5.24)	-1 ^a	0	0	0	0	中
治疗3个月DAS28≤3.2患者比例(8)		2.69(1.63, 4.41)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
治疗6个月ACR20患者比例(8)		1.97(1.74, 2.23)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
治疗6个月ACR50患者比例(8)		2.06(1.80, 2.37)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
治疗6个月ACR70患者比例(8)		4.79(2.47, 9.29)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	中	
治疗6个月DAS28≤3.2患者比例(8)		7.39(3.92, 13.93)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
AE发生率(3)		1.00(0.94, 1.07)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
SAE发生率(3)		0.62(0.31, 1.24)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^e	-1 ^v	极低	
刘鑫 2020 ^[15]	ACR20患者比例(5)	1.85(1.45, 2.36)	-1 ^a	-2 ^a	0	0	0	极低	
	ACR50患者比例(5)	2.38(1.65, 3.42)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低	
	ACR70患者比例(5)	2.51(1.52, 4.14)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低	
	DAS28≤3.2患者比例(4)	4.83(3.20, 7.28)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
	AE发生率(5)	1.05(0.94, 1.16)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	0	低	
	SAE发生率(4)	0.90(0.44, 1.86)	-1 ^a	0	0	-1 ^e	0	低	
	张春燕 2018 ^[16]	托法替尼5 mg vs. 安慰剂							
治疗3个月ACR20患者比例(9)		3.77(2.74, 5.18)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低	

续表5

Continued tab 5

第一作者及发表年份	结局指标(研究数)	RR/OR/WMD(95%CI)	局限性	不一致	间接性	不精确	发表偏倚	证据质量
姚兰 2020 ^[17]	治疗6个月ACR20患者比例(9)	2.48(1.87,3.29)	-1 ^a	0	0	0	0	中
	托法替尼10 mg vs. 安慰剂							
	治疗3个月ACR20患者比例(9)	4.52(3.75,5.44)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低
	治疗6个月ACR20患者比例(9)	3.34(2.67,4.18)	-1 ^a	0	0	0	0	中
	不良反应							
	AE发生率(9)	1.43(1.02,2.01)	-1 ^a	0	0	0	0	中
	SAE发生率(9)	0.94(0.58,1.51)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^a	0	极低
	带状疱疹发生率(2)	1.08(0.15,7.81)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	ACR20患者比例(7)	1.69(1.58,1.81)	0	0	0	0	-1 ^v	中
	ACR50患者比例(7)	2.53(2.03,3.15)	0	-1	0	0	-1 ^v	低
	ACR70患者比例(7)	4.20(2.91,6.07)	0	-1 ^o	0	0	-1 ^v	低
	DAS28≤3.2患者比例(7)	2.41(2.17,2.67)	0	0	0	0	-1 ^v	中
	DAS28≤3.2患者比例(6)	3.02(2.60,3.51)	0	0	0	0	-1 ^v	中
	AE发生率(7)	1.15(1.09,1.22)	0	0	0	0	-1 ^v	中
	SAE发生率(7)	1.62(1.11,2.38)	0	0	0	0	-1 ^v	中
	感染发生率(7)	1.26(1.13,1.40)	0	-1 ^o	0	0	-1 ^v	低
	严重感染发生率(7)	1.60(0.85,3.01)	0	0	0	-1 ^a	-1 ^v	低
带状疱疹发生率(7)	1.73(0.86,3.48)	0	0	0	-1 ^a	-1 ^v	低	
肝损伤发生率(7)	1.29(0.92,1.81)	0	0	0	-1 ^a	-1 ^v	低	
李世琴 2019 ^[18]	ACR20患者比例(8)	3.37(2.80,4.05)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^o	低
	ACR50患者比例(8)	3.78(2.98,4.78)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^o	低
	ACR70患者比例(6)	4.31(3.05,6.09)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^o	低
	DAS28≤3.2患者比例(4)	3.86(2.98,5.00)	1 ^a	0	0	0	-1 ^o	低
	AE发生率(8)	1.33(1.11,1.61)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^o	低
	SAE发生率(8)	1.08(0.65,1.80)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^o	极低
	感染发生率(7)	1.43(1.12,1.81)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^o	低
	严重感染发生率(6)	1.23(0.46,3.25)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^o	极低
	带状疱疹发生率(5)	1.02(0.39,2.66)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^o	极低
	肝损伤发生率(4)	1.46(0.64,3.31)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^o	极低
秦元 2018 ^[19]	巴瑞克替尼2 mg vs. 安慰剂							
	ACR20患者比例(2)	2.81(2.10,3.76)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低
	ACR50患者比例(2)	3.23(2.20,4.76)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低
	ACR70患者比例(2)	8.16(4.00,16.68)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	低
	巴瑞克替尼4 mg vs. 安慰剂							
	ACR20患者比例(6)	3.16(2.68,3.74)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低
	ACR50患者比例(4)	3.34(2.45,4.55)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低
	ACR70患者比例(4)	4.42(2.50,7.82)	-1 ^a	-1 ^o	0	0	0	低
	不良反应							
	AE发生率(6)	1.34(1.14,1.59)	-1 ^a	0	0	0	0	中
SAE发生率(6)	1.00(0.65,1.53)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	0	低	
感染发生率(4)	1.46(1.19,1.79)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
严重感染发生率(3)	1.30(0.46,3.68)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低	
带状疱疹发生率(4)	3.91(1.38,11.07)	-1 ^a	0	0	0	0	中	
潘志群 2019 ^[20]	托法替尼5 mg vs. 阿达木单抗							
	治疗3个月ACR20患者比例(2)	1.27(0.83,1.93)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗6个月ACR20患者比例(2)	1.04(0.96,1.12)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗3个月ACR50患者比例(2)	1.51(1.13,2.01)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	极低
	治疗6个月ACR50患者比例(2)	1.13(0.92,1.39)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗3个月ACR70患者比例(2)	1.57(0.90,2.72)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗6个月ACR70患者比例(2)	1.54(0.88,2.72)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	托法替尼10 mg vs. 阿达木单抗							
	治疗3个月ACR20患者比例(2)	1.39(0.75,2.59)	-1 ^a	-2 ^a	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗6个月ACR20患者比例(2)	1.11(0.91,1.36)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗3个月ACR50患者比例(2)	1.57(0.80,3.09)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗6个月ACR50患者比例(1)	1.25(0.93,1.69)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗3个月ACR70患者比例(2)	2.84(0.81,9.96)	-1 ^a	-1 ^o	0	-1 ^a	-1 ^v	极低
	治疗6个月ACR70患者比例(1)	2.42(1.45,4.06)	-1 ^a	0	0	0	-1 ^v	极低
治疗3个月DAS28≤3.2患者比例(1)	3.61(0.86,15.23)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低	
治疗6个月DAS28≤3.2患者比例(2)	1.05(0.76,1.45)	-1 ^a	0	0	-1 ^a	-1 ^v	极低	

2.5.2 感染和严重感染发生率 5篇研究对感染发生率进行了合并分析^[10,13,17-19],4篇显示试验组感染发生率高于对照组^[10,13,17,19],1篇显示应用托法替尼5 mg的试验组感染发生率和对照组差异无统计学意义,而应用托法替尼10 mg的试验组感染发生率高于对照组^[13]。6篇研究对严重感染发生率进行了合并分析,结果显示试验组和对照组差异无统计学意义^[10-11,13,17-19]。

2.5.3 带状疱疹和肝损伤发生率 6篇研究对带状疱疹发生率进行了合并分析^[10-11,16-19],其中2篇显示试验组发生率高于对照组^[10,19],其余4篇显示差异无统计学意义^[11,16-18]。2篇研究对肝损伤发生率进行了合并分析,结果显示试验组和对照组差异无统计学意义^[17-18]。

3 讨论

循证医学作为临床实践和决策的一种辅助手段,其方法是可靠的。目前,高质量的系统评价已经成为临床决策的重要依据,但现存的问题是国内外的系统评价分析报告的总体质量偏低^[21]。系统评价再评价作为循证医学发展中的一种综合研究方法和评价体系,具有明显的优势:从RCT到系统评价,再到系统评价再评价,循证医学的证据质量得以不断地提升和集中^[22]。本研究对JAK抑制剂治疗RA的有效性和安全性的系统评价进行再评价,可为临床应用JAK抑制剂治疗RA提供更可靠的依据。

本研究PRISMA声明的结果提示,纳入系统评价的报告质量存在以下问题:(1)研究者制作和注册系统评价分析方案的意识缺乏,所有研究方案及注册(条目5)信息均未提及;(2)利益冲突和资金支持的相关报告不全面(条目27);(3)深度分析报告(如Meta回归分析、亚组分析等)不全面(条目16);(4)纳入研究的资料提取方法报告不全面(条目10);(5)检索策略不够详细,仅提供检索词等信息(条目8)。不过,27个条目中的11个描述是全面的(条目1、3、6、7、12、13、14、20、21、24、25)。综上所述,纳入系统评价存在一定的报告缺陷。

AMSTAR2量表评估结果提示,纳入系统评价的方法学质量普遍偏低,6项评价的评分低于70%,还有2项评价的评分为0。本研究发现其方法学质量主要存在以下问题:(1)所有研究均未提及前期是否发表研究方案,可能导致实际研究与预期有偏差,偏倚风险增大;(2)所有系统评价均未提及选择RCT作为纳入研究类型的理由,可能导致选择偏倚;(3)4篇未提供排除文献的清单及理由,可能导致选择偏倚;(4)8篇未提及资金支持,其对系统评价结果的影响无法判断;(5)6篇未检测发表偏倚,其对研究结果的影响无法讨论;(6)8篇未报告潜在的利益冲突。

本次系统评价再评价结果显示,在治疗有效性方面,相比于安慰剂,JAK抑制剂治疗RA的效果良好;但

相比于阿达木单抗,其并没有显示出更好的疗效。但是,目前有关的系统评价,或方法学方面存在一定缺陷,或偏倚风险较大,或存在一些其他问题,导致整体的证据水平不高,从而降低了结局指标的论证强度;且JAK抑制剂相比于阿达木单抗的研究文献偏少,更易导致发表偏倚,因此结论的可靠程度会受到影响。在以后的系统评价中,应尽量规范研究方案,提高原始研究的质量,剔除质量偏低的研究,为临床实践及研究提供更可靠的证据。

用药安全性方面,JAK抑制剂并不会增加严重不良事件和肝损伤的发生率;但关于感染、带状疱疹和总体不良事件的发生率,不同系统评价的结果不一致。导致上述不一致的原因可能是:(1)目前上市的和处于临床试验中JAK抑制剂较多^[23],除美国外,日本也研发了的相关药物Peficitinib^[24],不同JAK抑制剂的安全性存在一定的差别,因此临床应用中存在一定的异质性。(2)用量有区别,在相关研究中,托法替尼的用量有5、10 mg,巴瑞克替尼也有2、4 mg的用量,不同用量的JAK抑制剂其不良反应发生率是不同的。(3)纳入研究在不良事件方面的报道样本量偏少、研究质量不一,容易导致结果的不一致。

结局指标的合理与否不仅是临床试验的关键,对结论的影响也非常重要^[25]。纳入的12篇系统评价中,疗程为6~104周或3~12个月不等,对于用药后多久评价其疗效没有统一的标准。有的系统评价描述了治疗3个月或者6个月后的ACR20、50、70患者比例等数据,有的对此没有描述。由于长期使用JAK抑制剂可能诱发感染及肿瘤的风险^[26],对于JAK抑制剂疗程多长时间患者可以得到最大获益,目前尚没有定论。因此,要证实JAK抑制剂治疗RA优于其他药物,不仅要观察患者的各项指标的缓解情况,还应关注具体疗程和不良反应等指标,从而科学地评价JAK抑制剂对RA患者的最终益处。

本研究存在一定的局限性:(1)由于语言的限制,本文只纳入了中英文文献,且并未获取灰色文献,资料的检索不甚全面。(2)由于评价过程中存在一定的主观性,可能存在偏倚,导致结果不准确。(3)纳入的系统评价较少,报告质量及方法学质量均不高,对结局指标可产生影响、降低证据等级。

综上,目前JAK抑制剂治疗RA的有效性,相较于安慰剂具有一定的优势,相较于其他药物尚需更多的研究加以论证;而其在安全性方面的优势尚不确定。由于目前相关系统评价的方法学质量整体偏低、证据等级整体不高,降低了JAK抑制剂临床研究的真实性和有效性。今后,临床试验研究人员应规范相关研究的设计、实施及报告,系统评价分析人员也应逐步提高相关系统评价的质量及证据等级,以期临床提供更可靠的参考。

参考文献

- [1] 刘丹凯,王强,魏赓权,等.昆明山海棠-鸡血藤药对治疗类风湿关节炎作用机制的网络药理学研究[J].中国药房,2019,30(19):2639-2644.
- [2] 李海霞,田方圆,石宇,等.艾拉莫德与甲氨蝶呤比较治疗类风湿关节炎有效性和安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2019,19(5):550-556.
- [3] FRAGOULIS G E, MCINNES I B, SIEBERT S. JAK-inhibitors: new players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(Suppl 1): i43-i54.
- [4] SCHWARTZ D M, KANNO Y, VILLARINO A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 843-862.
- [5] TAYLOR P C. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(Suppl 1): i17-i26.
- [6] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. 系统综述和荟萃分析优先报告的条目:PRISMA声明[J].中西医结合学报,2009,7(9):889-896.
- [7] 陶欢,杨乐天,平安,等.随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具AMSTAR2解读[J].中国循证医学杂志,2018,18(1):101-108.
- [8] 陈耀龙,姚亮, NORRIS S, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J].中国循证医学杂志,2013,13(12):1401-1404.
- [9] HE Y, WONG A Y, CHAN E W, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskel Dis*, 2013, 14(1): 298-322.
- [10] WANG F, SUN L, WANG S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(7): 1404-1419.
- [11] KUNWAR S, COLLINS C E, CONSTANTINESCU F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(10): 2611-2620.
- [12] KAWALEC P, MIKRUT A, WISNIEWSKA N, et al. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(10): 1415-1424.
- [13] SONG G G, BAE S C, LEE Y H. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(5): 656-663.
- [14] 刘雅,周科成,陈彦州,等.托法替尼治疗类风湿关节炎临床疗效的荟萃分析[J].中华风湿病学杂志,2015,19(10):674-677.
- [15] 刘鑫,徐昌静,钟小燕,等. Peficitinib治疗类风湿关节炎疗效和安全性的系统评价[J].中国药房,2020,31(7): 859-864.
- [16] 张春燕,范小冬,秦元,等. JAK抑制剂托法替尼治疗类风湿性关节炎效果的Meta分析[J].第三军医大学学报,2018,40(6):543-550.
- [17] 姚兰,冯申奎,梅向东,等. Upadacitinib治疗类风湿关节炎疗效与安全性的系统评价[J].中国新药与临床杂志,2020,39(10):623-630.
- [18] 李世琴,李亚玲,黄毅岚,等.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[J].中国药房,2019,30(15):2130-2135.
- [19] 秦元,彭芳. Janus激酶抑制剂巴瑞替尼治疗类风湿性关节炎疗效的Meta分析[J].中国新药与临床杂志,2018,37(8):477-483.
- [20] 潘志群.托法替尼对比肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿性关节炎的系统评价[D].福州:福建医科大学,2019.
- [21] PUSSEGODA K, TURNER L, GARRITTY C, et al. Systematic review adherence to methodological or reporting quality[J]. *Syst Rev*, 2017, 6(1): 131-144.
- [22] 杨珂璐,金鑫瑶,刘明,等.中药注射剂治疗病毒性肺炎的系统评价再评价[J].中国循证医学杂志,2020,20(11): 1326-1333.
- [23] VARMA A, HAN G. JAK inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Curr Derm Rep*, 2020, 9(2): 107-113.
- [24] KANEKO Y. Efficacy and safety of peficitinib in rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(5): 773-778.
- [25] OXMAN A D, SCHÜNEMANN H J, FRETHEIM A. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. guidelines for guidelines[J]. *Health Res Policy Sy*, 2006, 4(1): 1-6.
- [26] CRAIGLOW B G, KING B A. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy[J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(10): 1110-1112.

(收稿日期:2020-12-25 修回日期:2021-03-25)

(编辑:刘明伟)