

艾拉莫德治疗干燥综合征的临床效果及安全性的 meta 分析

秦玉雪 陈仕飞 庞亚飞 郭美珠 陈娟
(上海市宝山区中西医结合医院 上海 201900)

摘要:目的:系统评价艾拉莫德治疗原发性干燥综合征临床效果及安全性,为临床应用提供循证证据。方法:计算机检索 CBM、CNKI、WangFang Data、VIP、PubMed、The Cochrane Library、EMbase 数据库,查找有关艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床效果及安全性的随机对照试验(RCT),检索时限为各数据库自建库至 2022 年 5 月 31 日期间。由 2 名研究者独立地对符合纳入标准的文献提取资料,并用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入 RCT 的偏倚风险,最终交叉核对结果,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 13 个 RCT, 847 例干燥综合征患者。Meta 分析结果显示,试验组总有效率(OR=3.71,95%CI: 2.38~5.77, P<0.05)、Schirmer 试验(MD=2.21,95%CI: (1.32~3.11), P<0.05)和唾液流量[MD=0.49,95%CI: (0.39~0.59), P<0.05]均显著高于对照组; 试验组 ESSDAI 评分[MD=-1.47,95%CI: (-1.61~-1.34), P<0.05]、ESSPRI 评分(MD=-1.97,95%CI: -2.53~-1.4, P<0.05)、IgG(MD=0.49,95%CI: (0.39~0.59), P<0.05)、RF[MD=-6.4,95%CI: (-7.39~-5.41), P<0.05]及 ESR[MD=-8.33,95%CI: (-9.46~-7.19), P<0.05]方面均优于对照组,差异均具有统计学意义。结论:艾拉莫德联合常规西医治疗能有效治疗干燥综合征。

关键词:艾拉莫德;干燥综合征;随机对照试验;meta 分析

干燥综合征是临床常见的风湿性自身免疫疾病之一,起病隐匿,病程时间长,临床表现复杂多样化,病情轻重差异较大^[1]。发病原因目前还未完全明确,但发现多与免疫、病毒及遗传等因素相关。特征性的表现外分泌腺淋巴细胞浸润和炎症,从而出现泪腺和唾液腺受累。目前干燥综合征的整体治疗效果欠佳,尚无根治的方法,主要是缓解口、眼干燥症状,防止并发症出现。治疗手段主要包括激素、免疫抑制剂、非甾体抗炎药及生物制剂,但是整体治疗效果不甚理想。其中艾拉莫德作为新型缓解病情的抗风湿药,主要通过抑制 B 细胞活化,达到抑制炎症因子分泌和免疫应答^[2]。近年来,大量研究显示^[3-15],艾拉莫德能有效的治疗干燥综合征,然而,目前关于艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床研究很多是样本量较小的单个试验^[3-15],缺少对多个试验研究的系统性总结研究。因此,本研究利用计算机检索国内外公开发表的有关艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床随机对照试验,提取相关资料,采用 RevMan5.3 和 Stata14 软件系统评价艾拉莫德治疗干燥综合征临床效果及安全性,为其临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①随机对照试验;②诊断为干燥综合征的患者^[16],年龄、性别、种族不限;③干预措施:试验组在西医常规治疗基础上给予艾拉莫德联合治疗,对照组为西医常规治疗;④结局指标:总有效率、ESSDAI 评分、ESSPRI 评分、唾液流量、Schirmer 试验、ESR、IgG、RF 以及各类型不良反应发生率。

1.2 排除标准 ①重复发表的文献;②无结局指标的文献;③数据缺失且无法联系作者或无法计算结果的研究;④动物实验、综述、会议摘要且无全文;⑤有合并类风湿关节炎、结缔组织病、皮炎炎等其他免疫系统疾病的研究。

1.3 文献检索 通过计算机检索:以“干燥综合征”“舍格伦”“艾拉莫德”“艾得辛”“T-614”“Sjogrens Syndrome”“Sjogren Syndrome”等为检索词检索 CBM、CNKI、WangFang Data、VIP、PubMed、The Cochrane Library 及 Embase。其中英文检索词采用自由词及主题词相结合的方式。所统计数据为建库检索至 2022 年 5 月 31 日。

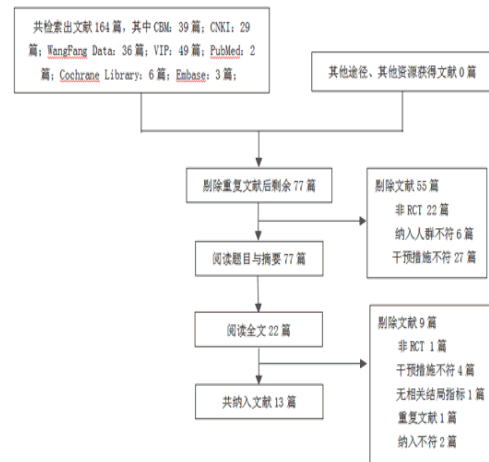
1.4 文献筛查和质量评价 由 2 名研究者独立地利用 Endnote X9 软件对检索到的文献进行机器查重,排除重复文献后,根据纳入标准和排除标准对剩余的文献进行筛选,交叉核对后确定最终纳

入的文献。2 名研究者由独立地对纳入文献用预先设计的数据提取表进行资料提取,并进行核对调整。提取资料包括文题、作者、发表年份、研究对象的特征、干预措施、结局指标等。纳入意见不一致时,通过讨论协商讨论决定结果。

1.5 统计学分析 采用 RevMan5.3 和 Stata14 软件对纳入研究进行统计分析。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)表示,连续性变量采用均数差(mean differences, MD)表示。采用 χ^2 检验进行异质性检验。如 $P>0.1$, $I^2<50%$, 同质性较好,采用固定效应模型;如 $P\leq 0.1$, $I^2\geq 50%$, 分析解释异质性来源,采用随机效应模型。如果研究间异质性过大或存在明显的临床异质性时,则采用定性描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程 初筛共检索出文献 164 篇,纳入 13 篇^[3-15],文献筛查流程图 1。



2.2 纳入文献特征及质量评价 根据纳入、排除标准筛选后,共纳入 13 篇文献^[3-15],原发性干燥综合征患者共 847 例,其中试验组 432 例,对照组 415 例,文纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

纳入文献	性别(男/女,例)		干预措施		疗程(周)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		病程(月, $\bar{x}\pm s$)		结局指标
	T	C	T	C		T	C	T	C	
梁灼源 ^[3] 2021	6/24	5/25	IGU+HCQ+MP	HCQ+MP	16	45.16 ± 6.37	40.15 ± 6.65	42.19 ± 5.96	43.05 ± 6.11	①②③④⑤⑨
陆婷 ^[4] 2021	1/47	1/47	IGU+HCQ	HCQ	12	45.52 ± 7.48	44.24 ± 8.32	41.19 ± 3.12	41.02 ± 3.05	①④⑤⑧⑨

贾旭强 ^[5] 2020	6/37	6/37	IGU+HCQ+MP	HCQ+MP	12	50.47 ± 9.11	50.47 ± 9.11	4.51 ± 1.46	4.51 ± 1.46	②③④⑤⑧⑨
王艳玲 ^[6] 2019	3/29	2/30	IGU+HCQ+TGP	HCQ+TGP	12	66.8 ± 7.7	65.3 ± 8.2	6-130	8-120	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
江维 ^[7] 2014	0/25	0/25	IGU+HCQ+P	HCQ+P	12	29.3 ± 9.7	32.5 ± 1.5	8-32	10-36	①②③⑤⑦⑨
谢欢 ^[8] 2020	4/34	6/32	IGU+HCQ+TGP	HCQ+TGP	24	57.3 ± 7.92	56.8 ± 8.44	8.8 ± 5.82	9.5 ± 4.86	①④⑤
繆逸 ^[9] 2018	0/20	0/20	IGU+HCQ+TGP	HCQ+TGP	12	56.87 ± 2.56	56.23 ± 2.86	-	-	④⑤⑨
李蓉蓉 ^[10] 2020	0/23	0/23	IGU+HCQ+MP	HCQ+MP	12	46.29 ± 1.24	46.38 ± 1.37	-	-	①④⑤⑥⑨
李传静 ^[11] 2018	15/19	14/20	IGU+HCQ+MP	HCQ+MP	12	40.05 ± 3.16	40.02 ± 3.15	41.19 ± 3.12	42.15 ± 3.16	①③④⑤⑥⑧⑨
张雨 ^[12] 2021	4/31	5/30	IGU+HCQ+TGP	HCQ+TGP	24	66.3 ± 7.3	65.4 ± 7.1	40.4 ± 7.1	39.1 ± 6.8	①④⑥⑦
Weijiang ^[13] 2020	0/25	0/25	IGU+HCQ+P	HCQ+P	12	29.3 ± 9.7	32.5 ± 11.5	7.5 ± 4.8	7.1 ± 6.6	②③⑤⑦⑨
Q Shao ^[14] 2020	3/33	1/18	IGU	N	24	49.5 ± 12.3	48.2 ± 11.5	12.8 ± 14.1	10.3 ± 15.2	②③④⑤⑦⑨
饶彦婷 ^[15] 2022	8/35	9/34	IGU+HCQ+MP	HCQ+MP	12	51.8 ± 10.3	50.1 ± 9.9	2.0 ± 0.5	2.2 ± 0.6	①④⑤⑦⑧

注: T:试验组; C:对照组; IGU, 艾拉莫德; TGP, 白芍总苷; MP, 甲泼尼龙; HCQ, 羟氯喹; P, 强的松; N, 安慰剂; ①总有效率; ②ESSDAI 评分; ③ESSPRI 评分; ④ESR; ⑤IgG; ⑥唾液流率; ⑦Schirmer 试验; ⑧RF; ⑨不良反应。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床总有效率 纳入 9 项研究^[3-4,6-8,10-12,15]报道总有效率, 共 308 例干燥综合征患者, 各研究间同质性较好 ($P=0.81, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型, 结果显示, 试验组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=3.71, 95\%CI: 2.38 \sim 5.77, P < 0.05$)。见图 1。

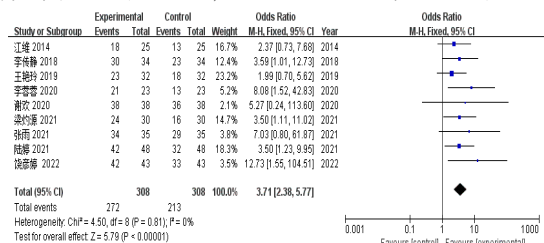


图 1 总有效率森林图

2.4.3 RF 纳入 11 项研究^[4-6, 11, 15]报道了 RF, 共纳入 200 例干燥综合征患者, 采用固定模式效应, 各研究间同质性较好 ($P < 0.1, I^2=87\%$) 结果显示, 与对照组相比, 试验组能够显著降低 RF 水平, 差异有统计学意义 [$MD=-6.4, 95\%CI: (-11.86 \sim -5.56), P < 0.05$], 见图 11。

3. 讨论

干燥综合征是一种以淋巴细胞浸润外分泌腺体为特征的弥漫性结缔组织病, 主要腺体受累后出现一系列相关的临床症状。因目前病因及发病机制尚不明确, 故尚未形成一个统一的诊疗方案。干燥综合征的治疗方案包括局部治疗和全身治疗。局部治疗为干燥综合征一线治疗, 这对改善患者的生活质量至关重要。对于口干应保持口腔清洁, 勤漱口, 减少龋齿及口腔继发感染的措施, 腺体受累的患者, 可以选择唾液替代品、润滑剂及人工泪液等如活动性全身性疾病, 全身性治疗为合并器官损害或者病情严重可以采用。其中糖皮质激素剂量应根据受损器官及严重程度进行相应调整, 根据患者的内脏受累情况和患者对治疗的应答情况合理地选择常规的免疫制剂及传统 DMARDs, 部分患者内脏严重受损且传统 DMARDs 效果不理想时, 可以根据患者的实际情况和治疗反应来决定生物制剂的选择。但生物制剂目前缺乏大型的高质量临床试验证实其对于干燥综合征有明确治疗效果。干燥综合征预后较好, 大部分患者可以进行日常生活和工作, 有内脏损害经恰当治疗后大多可以控制病情达到缓解。目的改善临床症状, 延缓病情发展^[17]。

艾拉莫德是我国自主研发的是一种新型小分子改善病情抗风湿药, 不仅在治疗活动性类风湿关节炎疗效显著, 而且在治疗干燥综合征方面具有显著的疗效和良好的安全性。其作用机制与其作用于 T 细胞和 B 细胞亚群平衡、降低免疫球蛋白水平、抑制 IL-17 及 NF- κ B 信号通路等免疫应答以及炎症反应的多个环节^[18-19]。IGU 逐渐应用于多种风湿性疾病的的治疗, 干燥综合征、类风湿关节炎及强直性脊柱炎等^[20], 研究表明, IGU 可有效抑制各种炎症因子的表达, 抑制 B 细胞产生免疫球蛋白和自身抗体, 下调 T 细胞介导的细胞免疫力^[21]。对 66 例原发性干燥在艾拉莫德改善了原发性干燥综合征患者的部分干燥症状和疾病活动度。艾拉莫德是治疗原发性干燥综合征的有效且安全的方法^[22]。研究表明艾拉莫德在早期原发性干燥综合征患者中的疗效和安全性, 在 ESSDAI、IgG 及类风湿因子水平在艾拉莫德治疗期间显著下降^[23]。丁菱^[24]等人艾拉莫德治疗老年原发性干燥综合征在治疗后两组的 SSDAI、ESSPRI、VAS 评分均降低, Schirmer 试验、唾液试验结果均有改善, 且疾病症状均有效得到改善。

本研究的局限性包括: 1) 纳入文献中, 对照组的为安慰剂、激素、纷乐及白芍总苷, 因此可能存在偏倚; 2) 纳入文献中的人群主要集中在国内, 因此可能存在选择偏倚; 3) 纳入文献随访时间最短 12 周, 最长 24 周, 随访时间的不一致可能导致偏倚。

综上所述, 根据当前纳入 13 项 meta 分析结果显示, 艾拉莫德联合常规西医治疗与常规西医治疗组比较, 艾拉莫德能够明显降低了 ESR、IgG、RF、ESSDAI 评分及 ESSPRI 评分。改善泪腺及唾液腺功能, 提升了唾液流率、Schirmer 试验结果, 差异均具有统计学意义 ($P > 0.05$)。但本研究受纳入的文献数量及质量影响, 可能会有一定局限性, 因此仍需要更多的高质量的研究进一步加以验证。

参考文献:

- [1]原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4):8.
- [2]段晓玲, 吴娟, 谢瑶, 等. 原发性干燥综合征的生物学标志物研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(12):4.
- [3]梁灼源, 韦锋, 欧阳楚君, 等. 艾拉莫德对原发性干燥综合征患者 ESR、CRP 和免疫球蛋白水平的影响[J]. 上海医药, 2021(01):32-35.

基金项目: 上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项资金项目 (20-E-15);

作者简介: 秦玉雪 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事风湿科研究。

通讯作者: 郭美珠 (1970-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事中医内科相关研究。