

• 循证医学 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230511.1540.014.html\(2023-05-12\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230511.1540.014.html(2023-05-12))阿布昔替尼治疗中重度特应性皮炎疗效与安全性的
系统评价与 meta 分析*刘水清¹, 宋 雪¹, 陆东亚¹, 刘小奇¹, 费莎妮¹, 韩 梅³, 徐国梅^{2△}(1. 北京中医药大学第三临床医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学第三附属医院皮肤科, 北京 100029;
3. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] **目的** 系统评价阿布昔替尼治疗中重度特应性皮炎(AD)的疗效与安全性。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、维普、万方数据库,检索时间为各数据库建库至 2022 年 6 月,筛选阿布昔替尼治疗 AD 的临床随机对照试验研究,对纳入的研究进行质量评价,使用 RevMan 5.4 对结局指标进行 meta 分析。**结果** 共纳入 5 篇文献,1 825 例中重度 AD 患者,其中试验组 1 387 例(阿布昔替尼治疗),对照组 438 例(给予安慰剂)。meta 分析结果显示:第 12 周时试验组达到研究者整体评分(IGA)=0 或 1[RR=3.02,95%CI(2.26~4.02), $P<0.001$]、湿疹面积及严重程度指数缓解 75%[RR=2.89,95%CI(2.17~3.85), $P<0.001$]、峰值瘙痒数值评定量表(PP-NRS)得分较基线改善 ≥ 4 分[RR=2.32,95%CI(1.88~2.87), $P<0.001$]的患者百分比均明显高于对照组;试验组治疗期不良事件(TEAE)发生率明显高于对照组[RR=1.16,95%CI(1.07~1.25), $P<0.001$],而两组间严重不良事件(SAE)发生率无明显差异[RR=0.66,95%CI(0.37~1.17), $P=0.160$]。所有纳入研究的偏倚风险评估均为低风险。**结论** 阿布昔替尼对中重度 AD 患者有益,且不良反应可耐受。

[关键词] 皮炎,特应性;JAK 抑制剂;阿布昔替尼;治疗结果;安全性;Meta 分析**[中图法分类号]** R758.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1545-06Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe
atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis*LIU Shuiqing¹, SONG Xue¹, LU Dongya¹, LIU Xiaoqi¹, FEI Shani¹, HAN Mei³, XU Guomei^{2△}(1. The Third Clinical School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Department of Dermatology, The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese
Medicine, Beijing 100029, China; 3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To systematically assess the efficacy and safety of abrocitinib in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). **Methods** PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, China national knowledge infrastructure, VIP, and Wanfang databases were searched from the establishment of each database to June 2022 to screen the clinical randomized controlled trials of abrocitinib for the treatment of AD. The quality of included studies were evaluated, and meta-analysis of outcomes was performed using RevMan5.4 software. **Results** A total of five articles were included, including 1 825 patients with moderate to severe AD. There were 1 387 patients in the experimental group (treated with abrocitinib) and 438 patients in the control group (given placebo). Meta-analysis showed that the percentages of patients with an investigator global assessment (IGA) score=0 or 1 [RR=3.02,95%CI (2.26-4.02), $P<0.001$], a at least 75% relief in the eczema area and severity index [RR=2.89,95%CI (2.17-3.85), $P<0.001$], an improvement of the peak pruritus numerical rating scale (PP-NRS) score ≥ 4 from baseline [RR=2.32,95%CI (1.88-2.87), $P<0.001$] in the experimental group at 12 weeks were significantly higher than those in the control group. The incidence of treatment emergent adverse events (TEAE) in the experimental group was significantly higher than that in the control group [RR=1.16,95%CI (1.07-1.25), $P<0.001$], while there was no significant difference in serious adverse events (SAE) between the two groups [RR=0.66,95%CI (0.37-1.17), $P=0.160$]. All included studies were assessed as low risk of bias. **Conclusion** Abrocitinib is beneficial in patients with moderate to severe AD, and adverse effects are well tolerated.

* 基金项目:理易掀针治疗皮肤疾病机理探究横向课题(HXGSHT-BZYSY-2021-002)。 作者简介:刘水清(1998-),在读硕士研究生,主

要从事中西医结合皮肤病学工作。△ 通信作者,E-mail:1583691475@qq.com。

[Key words] dermatitis, atopic; JAK inhibitors; abrocitinib; treatment outcome; safety; Meta-analysis

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病,好发于儿童,可持续至成年甚至老年,具有皮肤干燥、瘙痒、慢性湿疹样变等典型临床表现,严重影响患者的生活质量。研究表明,AD的发病机制主要与 Th2 型炎症相关,白细胞介素(IL)-4、IL-13、IL-31 等是 AD 的关键炎症细胞因子^[1]。Janus 激酶(Janus kinase, JAK)属于细胞质酪氨酸激酶家族,有 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 4 种亚型,参与辅助性 T 淋巴细胞(Th)1、2、17 介导的免疫反应。JAK/信号转导和转录激活(STAT)相关通路在 IL-4 和 IL-13 信号转导中占据关键地位^[2]。IL-4 与 1 型 IL-4 受体结合导致 JAK1 和 JAK3 磷酸化,激活 STAT6; IL-4 与 2 型 IL-4 受体结合诱导 JAK1 和 TYK2 产生,激活 STAT6 和 STAT3^[3]。STAT6 通过上调 Th2 转录因子 GATA 结合蛋白 3(GATA3)的表达来调节 T 淋巴细胞增殖和 Th2 分化,同时促进 B 淋巴细胞中免疫球蛋白 IgE 和 IgG 的转换^[4]。因此, JAK/STAT 与高水平 IgE 和 AD 易感性密切相关。此外, JAK/STAT 依赖性的 IL-4 和 IL-13 信号在 AD 角质形成细胞功能障碍、皮肤感染易感性增加中也十分重要^[5-6]。JAK 抑制剂可以通过抑制 JAK/STAT 信号通路,阻断上述细胞因子的信号转导,缓解慢性炎症反应。除瘙痒相关细胞因子 IL-31 外,研究发现瘙痒感觉通路中 IL-4 和 IL-13 也能被直接激活,并与依赖于 JAK1 信号传导的神经元 IL-4 受体 α (IL-4R α)结合,介导严重的慢性瘙痒^[7-8],故相较于其他制剂, JAK1 抑制剂可能具有更迅速、持久的止痒作用。

阿布昔替尼是一种可口服的 JAK1 抑制剂,2020 年美国食品药品监督管理局批准其用于治疗 12 岁及以上中度至重度 AD 患者^[8];《中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)》亦提出,中重度 AD 患者对口服或局部外用 JAK 抑制剂反应较好^[9]。尽管目前已有研究表明口服阿布昔替尼对 AD 具有治疗作用,但在不同试验中该药物的功效与安全性具有波动,且不能确定其疗效、不良反应等是否与剂量变化有关。故本研究通过对已发表的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行 meta 分析,量化阿布昔替尼对于中重度 AD 的疗效与安全性,并汇总主要不良事件及其与治疗的相关性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

对 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、维普、万方数据库进行全面的文献检索,采用主题词与自由词结合的方式,检索时间为各数据库建库至 2022 年 6 月。中文检索词包括“特应性皮炎”“阿布昔替尼”“abrocitinib”;英文检索词包括“atopic dermatitis”“abrocitinib”“PF-04965842”等。检索式(以 PubMed 为例):((atopic

dermatitis) OR (dermatitis, atopic)) OR (neurodermatitis, atopic)) OR (atopic neurodermatitis)) OR (disseminated neurodermatitis)) OR (eczema, atopic)) OR (atopic eczema)) AND ((abrocitinib) OR (PF-04965842))。

1.2 研究纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究类型:已公开发表的 RCT,仅限中英文文献。(2)研究对象:年龄 ≥ 12 周岁,符合中重度 AD 诊断标准,且对局部治疗反应不足,或不适应局部治疗者。(3)干预措施:试验组口服阿布昔替尼 100 mg 或 200 mg 治疗,1 次/d;对照组口服安慰剂治疗,有或无基础局部治疗(包括润肤剂、低中效外用糖皮质激素、外用钙调神经磷酸酶抑制剂或外用磷酸二酯酶 4 抑制剂),疗程不限。(4)结局指标:①主要结局为达到研究者整体评分(IGA)=0 或 1 分的患者百分比,IGA 采用 6 级评分法评为 0~5 分(0 分表示无皮损,无 AD 炎症体征;1 分表示几乎没有皮损,仅有可察觉的红斑和丘疹/浸润;2 分;3 分;4 分;5 分),分数越高表明 AD 越严重。②次要结局包括达到湿疹面积和严重程度指数缓解 75%(EASI-75)的患者百分比,以及峰值瘙痒数值评定量表(PP-NRS)得分较基线改善 ≥ 4 分的患者百分比。③安全结局包括治疗期不良事件(TEAE)发生率与严重不良事件(SAE)发生率。

1.2.2 排除标准

(1)无法获取全文的研究;(2)未提供具体试验数据的研究;(3)重复发表的研究,仅选取最新最全的数据进行提取与分析。

1.3 文献筛选及资料提取

由两名有经验的研究者根据纳入和排除标准筛选文献,独立进行数据提取并交叉核对,如有分歧,讨论解决或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。数据提取主要内容:文献的第一作者、发表年份、试验类型与分期、平均年龄、样本量、干预措施、试验周期、主要结局指标等。

1.4 质量评价

由两名研究者采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[10]推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价。具体条目:随机序列生成、分配隐藏、盲法、结果数据完整性、选择性报告和其他偏倚来源,每项内容均分为高风险、不清楚和低风险。

1.5 统计学处理

采用 RevMan5.4 统计软件进行 meta 分析,疗效及安全性指标以相对危险度(RR)和 95%CI 表示。用 Q 检验和 I^2 检验评估研究间异质性,若异质性较小($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型;若异质性较大($P<0.1$, $I^2>50\%$),采用随机效应模型,并对异质性明显者进行敏感性分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 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特征

通过检索 7 个数据库,共获得相关文献 616 篇,去除重复文献,严格按照纳入排除标准阅读题目与摘要筛选后剩余 7 篇,阅读文献全文剔除 1 篇主要结局指标不符合纳入标准的文献,1 篇相同试验重复发表的文献,最终纳入文献 5 篇^[11-15],共 1 825 例患者,其中试验组 1 387 例,对照组 438 例。具体筛选流程图见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价

5 项研究^[11-15]均发表于 2019—2021 年,随机方法均由交互式响应技术系统完成,均报告了药物分配隐藏,均对受试者、研究者和评估者使用盲法,4 项研究^[11,13-15]结局数据完整,1 项研究^[12]结局数据完整性不明确,所有研究均无选择性报告且不存在其他偏倚

来源。文献质量评价结果见图 2。

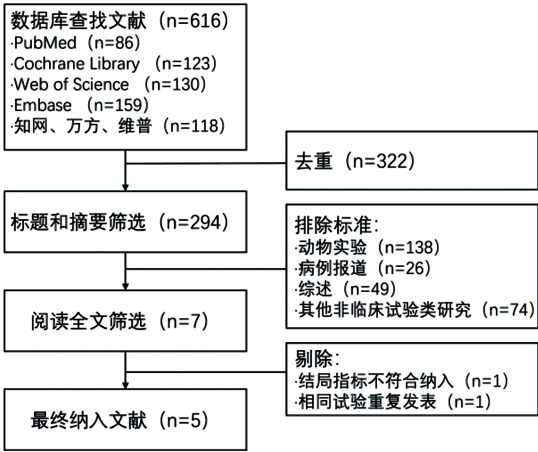


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究基本特征

第一作者/年份	试验分期	试验注册号	样本量	平均年龄 (岁)	试验组	
					n	干预措施
BIEBER ^[11] 2021	3 期 RCT	NCT03720470	837	37.7	464	阿布昔替尼 200 或 100 mg 口服,1 次/d
GOODERHAM ^[12] 2019	2 期 RCT	NCT02780167	267	42.6	111	阿布昔替尼 200 或 100 mg 口服,1 次/d
EICHENFIELD ^[13] 2021	3 期 RCT	NCT03796676	285	15.0	189	阿布昔替尼 200 或 100 mg 口服,1 次/d
SILVERBER ^[14] 2020	3 期 RCT	NCT03575871	391	35.1	313	阿布昔替尼 200 或 100 mg 口服,1 次/d
SIMPSON ^[15] 2020	3 期 RCT	NCT03349060	387	32.3	310	阿布昔替尼 200 或 100 mg 口服,1 次/d

第一作者/年份	对照组			疗程(周)	主要疗效指标	安全指标
	n	干预措施	基础治疗			
BIEBER ^[11] 2021	131	安慰剂	有	16 周	IGA,EASI-75 PP-NRS,PSAAD	TEAE,SAE
GOODERHAM ^[12] 2019	56	安慰剂	有	12 周	IGA,EASI,PNRS,BSA,SCORAD	AE
EICHENFIELD ^[13] 2021	96	安慰剂	无	12 周	IGA,EASI-75,PNRS	TEAE,SAE
SILVERBER ^[14] 2020	78	安慰剂	有	12 周	IGA,EASI-75、PP-NRS、PSAAD、 DLQI	TEAE,SAE
SIMPSON ^[15] 2020	77	安慰剂	无	12 周	IGA,EASI-75、PP-NRS,PSAAD	TEAE,SAE

第一作者/年份	IGA		EASI-75		PP-NRS		TEAE		SAE	
	试验组 (n)	对照组 (n)	试验组 (n)	对照组 (n)	试验组 (n)	对照组 (n)	试验组 (n)	对照组 (n)	试验组 (n)	对照组 (n)
BIEBER ^[11] 2021	192	18	292	35	242	35	261	70	8	5
GOODERHAM ^[12] 2019	37	3	53	8	53	13				
EICHENFIELD ^[13] 2021	80	23	128	39	81	25	113	50	1	2
SILVERBERG ^[14] 2020	103	7	163	8	156	9	201	42	7	1
SIMPSON ^[15] 2020	104	6	158	9	139	11	228	44	10	3

EASI:湿疹面积和严重程度指数;PNRS:瘙痒数值评定量表;BSA:体表面积;DLQI:皮肤病生活质量指数;PSAAD:AD 的瘙痒和症状评估;SCORAD:AD 评分。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 疗效指标

2.3.1.1 IGA

5 项研究^[11-15]均报道第 12 周时 IGA 评分=0 或

1 的患者百分比,meta 分析结果显示:试验组 IGA 评分=0 或 1 的患者百分比明显高于对照组 $[RR=3.02, 95\%CI(2.26\sim4.02), P<0.001]$,见表 2;试验组剂量相关的亚组分析显示:200 mg 组 IGA 反应率 $[RR=$

3.64,95%CI(2.24~5.89), $P<0.001$]高于 100 mg 组 [$RR=2.48,95\%CI(1.80\sim3.42),P<0.001$].

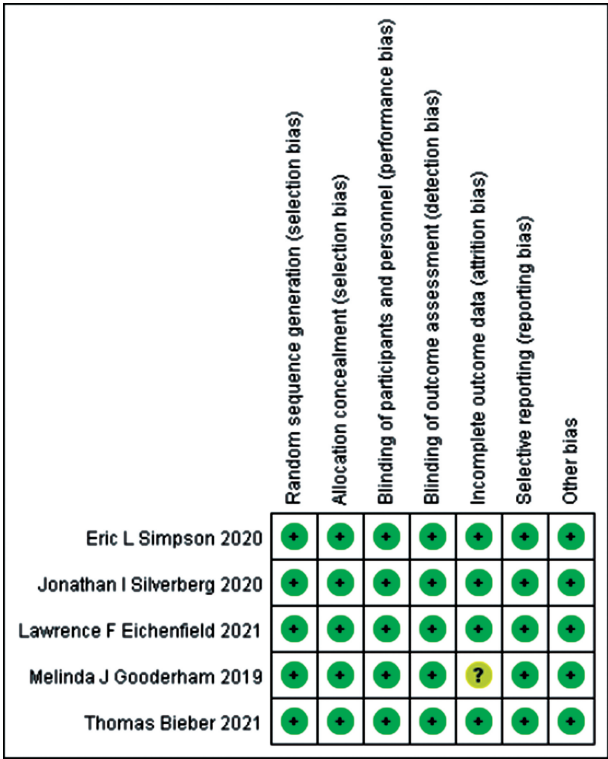


图 2 纳入研究偏倚风险评估结果

2.3.1.2 EASI-75

5 项研究^[11-15]均报道第 12 周时达到 EASI-75 的患者百分比,meta 分析结果显示:试验组达到 EASI-75 的患者百分比明显高于对照组 [$RR=2.89,95\%CI(2.17\sim3.85),P<0.001$],见表 2。由于研究间异质性较大进行敏感性分析,逐个剔除文献发现 EICHENFIELD 等^[13]是异质性的主要来源,剔除后异质性检验结果 $I^2=56\%,P=0.03$,meta 分析结果显示 $RR=3.40[95\%CI(2.57\sim4.50),P<0.001]$,该研究与其他研究不同之处在于试验对象为青少年而非成人,考虑年龄是影响异质性的的重要因素;试验组剂量相关的亚组分析显示:200 mg 组 EASI-75 反应率 [$RR=3.36,95\%CI(2.05\sim5.49),P<0.001$] 高于 100 mg 组 [$RR=2.52,95\%CI(1.75\sim3.63)$,

$P<0.001$].

2.3.1.3 PP-NRS

5 项研究^[11-15]均报道第 12 周时 PP-NRS 得分较基线改善 ≥ 4 分的患者百分比,meta 分析结果显示:试验组 PP-NRS 得分较基线改善 ≥ 4 分的患者百分比明显高于对照组 [$RR=2.32,95\%CI(1.88\sim2.87),P<0.001$],见表 2;试验组剂量相关的亚组分析显示:200 mg 组 PP-NRS 反应率 [$RR=2.63,95\%CI(1.91\sim3.62),P<0.001$] 高于 100 mg 组 [$RR=2.04,95\%CI(1.55\sim2.69),P<0.001$].

2.3.2 安全指标

2.3.2.1 TEAE 发生率

5 项研究^[11-15]均报道 TEAE 发生情况,其中 4 项研究^[11,13-15]详细记录了发生 TEAE 的患者百分比,1 项研究^[12]仅报道了 TEAE 发生总数。TEAE 常见恶心^[11-15]、上呼吸道感染^[11-15]、鼻咽炎^[11,13-15]、头痛^[11-15],其次为轻中度痤疮^[11,13-14]、疱疹^[11,13,15]、腹痛^[12-15],少见结膜炎^[11,13,15]、血小板减少^[11-14]、血肌酸磷酸激酶升高^[13]等。阿布昔替尼治疗相关的不良反应在患者停药或接受对症治疗后可缓解。meta 分析结果显示:试验组 TEAE 发生率明显高于对照组 [$RR=1.16,95\%CI(1.07\sim1.25),P<0.001$],见表 2;试验组剂量相关的亚组分析显示:200 mg 组 TEAE 发生率 [$RR=1.23,95\%CI(1.10\sim1.37),P<0.001$] 高于 100 mg 组 [$RR=1.08,95\%CI(0.97\sim1.21),P=0.170$].

2.3.2.2 SAE 发生率

4 项研究^[11,13-15]报道 SAE 少见,均未发生治疗相关的血栓栓塞、癌症、主要不良心血管事件或死亡;1 项研究^[11]报道试验组恶性肿瘤(皮肤鳞状细胞癌 1 例),不能排除与治疗相关;共有 7 例试验组 SAE 被认为与治疗相关:2 例肺炎^[11,14],1 例感染性腹泻^[11],1 例严重焦虑^[13],1 例疱疹性咽峡炎^[14],1 例急性胰腺炎和 1 例炎症性肠病^[15];meta 分析结果显示:两组 SAE 发生率无明显差异 [$RR=0.66,95\%CI(0.37\sim1.17),P=0.160$],见表 2。因不良事件中病例及其他原因脱落病例事件见表 3。

表 2 两组疗效与安全性指标比较的 meta 分析

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		剂量亚组分析的 RR (200 mg vs. 100 mg)
		I ²	P		RR(95%CI)	P	
IGA	5 ^[11-15]	51%	0.03	随机效应模型	3.02(2.26~4.02)	<0.001	3.64 vs. 2.48
EASI-75	5 ^[11-15]	77%	<0.01	随机效应模型	2.89(2.17~3.85)	<0.001	3.36 vs. 2.44
PP-NRS	5 ^[11-15]	53%	0.02	随机效应模型	2.32(1.88~2.87)	<0.001	2.63 vs. 2.04
TEAE	4 ^[11,13-15]	0	0.48	固定效应模型	1.16(1.07~1.25)	<0.001	1.23 vs. 1.08
SAE	4 ^[11,13-15]	0	0.78	固定效应模型	0.66(0.37~1.17)	0.160	0.52 vs. 0.79

2.3.3 回归分析

采用 meta 回归分析探究剂量变化是否对结局指

标产生影响。回归分析结果显示:当阿布昔替尼口服剂量从 100 mg 增加到 200 mg 时,未发现 IGA、EA-

SI、PP-NRS、TEAE 反应参数有明显改变,见表 4。

表 3 病例中止与脱落/失访情况

研究名称	参与患者 (n)	因不良事件中止(n)			其他原因脱落/失访(n)			组间均衡
		200 mg	100 mg	安慰剂	200 mg	100 mg	安慰剂	
BIEBER 2021 ^[11]	837	10	6	5	5	3	2	是
GOODERHAM 2019 ^[12]	267	8	12	9	9	7	19	是
EICHENFIELD 2021 ^[13]	285	2	1	2	1	2	4	是
SILVERBERG 2020 ^[14]	391	5	5	8	9	16	18	是
SIMPSON 2020 ^[15]	387	9	9	7	8	12	9	是

表 4 100 mg 和 200 mg 阿布昔替尼对结局指标影响的回归分析

指标	B	SE	P	95%CI
IGA	0.479 528 5	0.301 237 3	0.150	-0.215 126 0~1.174 183 0
EASI	0.590 488 7	0.283 207 0	0.071	-0.062 587 8~1.243 565 0
PP-NRS	0.499 242 6	0.271 814 0	0.104	-0.127 561 7~1.126 047 0
TEAE	0.342 012 1	0.198 565 6	0.136	-0.143 860 4~0.827 884 7

3 讨 论

AD 治疗的主要目的是抑制炎症,缓解或消除瘙痒等临床症状,减少和预防复发并改善患者生活质量^[9]。目前,治疗 AD 的药物包括外用皮质类固醇制剂、钙调神经磷酸酶抑制剂及抗菌制剂,内用抗组胺药、糖皮质激素、抗生素和免疫抑制剂等。对比其他药物,新兴小分子生物制剂具有靶向性更高与不良反应更轻的优点,Ⅱ/Ⅲ期临床试验也证明了 JAK1 抑制剂阿布昔替尼对常规局部或系统皮质类固醇治疗无反应的中重度 AD 患者具有明显疗效^[11-15]。本次 meta 分析总结并量化了阿布昔替尼对 AD 患者 IGA、EASI 和 PP-NRS 及不良反应方面的影响。

IGA 和 EASI 是 AD 临床试验与疗效评估中的常用评价指标^[16],IGA 用于评估疾病整体严重程度,EASI 用于评估湿疹、硬结及苔藓样变程度^[17]。meta 分析结果显示:阿布昔替尼治疗的试验组在 12 周时达到 IGA=0/1 和 EASI-75 的患者百分比明显高于对照组($RR=3.02,2.89,P<0.001$),并且亚组分析显示,阿布昔替尼 200 mg 组的疗效指标反应率高于 100 mg 组,但在剂量回归分析中未能得到证实,尚不能认为高剂量(200 mg)的阿布昔替尼能达到更明显的临床疗效。

PP-NRS 分值范围 0~10 分,分值越高代表瘙痒程度越高,在临床试验中主要用于评估 AD 患者治疗后瘙痒评分较基线的改善程度^[18]。本次 meta 分析纳入了治疗后 PP-NRS 评分较基线改善≥4 分的患者百分比,结果显示:第 12 周时阿布昔替尼治疗的试验组 PP-NRS 较基线改善≥4 分的患者百分比明显高于对照组($RR=2.32,P<0.001$),表明大部分阿布昔替尼治疗患者的瘙痒得到明显改善。并且在 BIEBER 等^[11]的研究中,阿布昔替尼组在第 2 周就达到了 PP-NRS 终点,相较于度普利尤单抗能更快速地改善瘙痒

症状。

进一步分析阿布昔替尼的不良反应发生情况。meta 分析结果显示:阿布昔替尼治疗的试验组 TEAE 发生率更高($RR=1.16,P<0.001$),恶心、上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛等是常见不良事件,多数不良反应轻微,停药或对症治疗后可恢复,严重不良反应罕见,患者耐受性较好。并且,BIEBER 等^[11]研究表明,阿布昔替尼不良事件发生率与度普利尤单抗相当。

此外,异质性分析显示:在疗效指标中(尤其 EASI-75 项)研究异质性较高,敏感性分析提示年龄可能是影响异质性的重要因素^[13]。纳入文献中成年受试者年龄主要集中在 32~42 岁,提示阿布昔替尼在 65 岁以上老年人群中治疗代表性不足,可能存在过度规避药物不良反应和年龄代表性不足的风险^[19]。

本研究纳入文献质量总体较高,样本量大,且均为多中心试验,但尚存在以下局限性:(1)所纳入试验治疗周期较短,缺乏远期疗效观察,停药后复发、戒断等情况不明;(2)本研究结果针对中重度 AD 患者,缺乏对轻度 AD 的评价分析,且儿童及老年患者(年龄<18 岁或>65 岁)少,需谨慎对待研究结果。

参考文献

[1] 唐珏,姚志荣. 特应性皮炎瘙痒机制及相关治疗研究进展[J]. 协和医学杂志,2022,13(3):473-479.

[2] BECK L A,CORK M J,AMAGAI M,et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis[J]. JID Innov, 2022,2(5):100131.

[3] MOWEN K A,GLIMCHER L H. Signaling path-

- ways in Th2 development[J]. *Immunol Rev*, 2004,202:203-222.
- [4] KARPATHIU G, PAPOUDOU-BAI A, FERRAND E, et al. STAT6: a review of a signaling pathway implicated in various diseases with a special emphasis in its usefulness in pathology[J]. *Pathol Res Pract*, 2021,223:153477.
- [5] GEOGHEGAN J A, IRVINE A D, FOSTER T J. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship[J]. *Trends Microbiol*, 2018,26(6):484-497.
- [6] BAO L, ZHANG H, CHAN L S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis[J/OL]. *JAKSTAT*, 2013, 2(3):e24137 [2022-07-21]. <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>.
- [7] OETJEN L K, MACK M R, FENG J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch[J]. *Cell*, 2017,171(1):217-228.
- [8] DAMSKY W, PETERSON D, RAMSEIER J, et al. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3):814-826.
- [9] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
- [10] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2):147-148.
- [11] BIEBER T, SIMPSON E L, SILVERBERG J I, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12):1101-1112.
- [12] GOODERHAM M J, FORMAN S B, BISSONNETTE R, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(12):1371-1379.
- [13] EICHENFIELD L F, FLOHR C, SIDBURY R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: the JADE TEEN randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(10):1165-1173.
- [14] SILVERBERG J I, SIMPSON E L, THYSSEN J P, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(8):863-873.
- [15] SIMPSON E L, SINCLAIR R, FORMAN S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10246):255-266.
- [16] SIMPSON E, BISSONNETTE R, EICHENFIELD L F, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): the development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(3):839-846.
- [17] GERBENS L A, PRINSEN C A, CHALMERS J R, et al. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review[J]. *Allergy*, 2017, 72(1):146-163.
- [18] YOSIPOVITCH G, REANEY M, MASTHEY V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(4):761-769.
- [19] SREEKANTASWAMY S A, TULLY J, EDELMAN L S, et al. The underrepresentation of older adults in clinical trials of Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(5):1174-1176.

(收稿日期:2022-08-23 修回日期:2023-01-12)