

IL-6 抑制剂 Sirukumab 治疗类风湿关节炎疗效和安全性的 meta 分析

赵俊轶¹, 宁红^{2a}, 唐瑜莹^{2b}, 黄毅岚¹, 李和教³, 高秀蓉⁴, 杨旭平⁵, 余彬^{2a*}(1.西南医科大学附属医院药理学部, 四川 泸州 646000; 2.绵阳市中心医院, a.药理学部, b.护理部, 四川 绵阳 621000; 3.海南医学院第一附属医院药理学部, 海口 570102; 4.成都医学院药学院, 成都 610500; 5.四川大学华西临床医学院, 成都 610041)

摘要: 目的 评价白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)抑制剂 Sirukumab 对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Clinical Trials Website、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库中关于 Sirukumab 治疗 RA 有效性和安全性的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),采用 RevMan 5.3 软件对数据进行 meta 分析。结果 共纳入 6 篇 RCTs, 3 197 例患者。Meta 分析结果显示, Sirukumab 2 个剂量组(50, 100 mg)ACR20、ACR50、ACR70 的有效率均高于安慰剂组($P<0.000 1$)。Sirukumab 2 个剂量组不良反应、严重不良反应、严重感染、注射部位反应、因不良反应终止试验等的发生率高于对照组($P<0.05$)。与阳性药 Adalimumab 比较, Sirukumab 2 个剂量组 DAS28-ESR 的有效率较高($P<0.05$), ACR50 有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 现有证据表明 Sirukumab 治疗 RA 安全有效。受纳入文献数量的限制, 上述结论还需进一步开展高质量的临床试验来评价其有效性和安全性。

关键词: 类风湿性关节炎; Sirukumab; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)01-0060-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.012

引用本文: 赵俊轶, 宁红, 唐瑜莹, 等. IL-6 抑制剂 Sirukumab 治疗类风湿关节炎疗效和安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 60-68.

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Interleukin-6 Inhibitor Sirukumab for Treatment of Rheumatoid Arthritis

ZHAO Junyi¹, NING Hong^{2a}, TANG Yuying^{2b}, HUANG Yilan¹, LI Hejiao³, GAO Xiurong⁴, YANG Xuping⁵, YU Bin^{2a*}(1.Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2.Mianyang Central Hospital, a. Department of Pharmacy, b.Department of Nursing, Mianyang 621000, China; 3.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China; 4.School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 5.West China of Clinical Medicine College, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the efficacy and safety of interleukin-6(IL-6) inhibitor of Sirukumab for rheumatoid arthritis(RA). **METHODS** All randomized controlled trials(RCTs) about the efficacy and safety of treating RA by Sirukumab were searched and retrieved from the databases including PubMed, Embase, Web of Science, Clinical Trials Website, Cochrane Library, CNKI, WanFang, and VIP database. Meta-analysis of the datas were performed by RevMan 5.3 software. **RESULTS** Included 6 RCTs with 3 197 patients. Compared with placebo, the effective rate of ACR20, ACR50 and ACR70 in the both doses groups of Sirukumab were higher($P<0.000 1$). And the same with the incidence rate of adverse reactions, serious adverse events, serious infections, injection site reactions and termination of trial due to adverse reactions in Sirukumab group were higher($P<0.05$). Compared with Adalimumab, the effective rate of DAS28-ESR in the both dose groups of Sirukumab were higher($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the ACR50 between the Sirukumab group and the Adalimumab group($P>0.05$). **CONCLUSION** Available evidences suggest that Sirukumab is safe and effective in treating RA. Limited by the number of included references, the above conclusions require further high-quality clinical trials to evaluate the effectiveness and safety.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; Sirukumab; meta analysis

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ540); 四川养老与老年健康协同创新中心资助项目(YLZBZ1816); 四川医院管理和
发展研究中心科研项目(SCYG2018-13)

作者简介: 赵俊轶, 男, 硕士 Tel: 13705818270 E-mail: 420563172@qq.com *通信作者: 余彬, 男, 硕士 Tel: 13857181369
E-mail: butterflyrose@163.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性的自身免疫性疾病,全世界 RA 患病率为 0.3%~1%,在女性和发达国家中更为常见^[1],目前发病机制尚不明确,其主要表现为滑膜炎和血管翳形成,最终导致软骨和骨的破坏,并导致受累关节损害、畸形以及功能障碍^[2-4]。对 RA 的治疗,常规包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、生物制剂类、糖皮质激素和植物药制剂。目前还没有一种药物能产生广泛并持久的疗效。在 RA 病理生理学众多通路中有一个重要通路——白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)通路,IL-6 是 RA 炎症反应的一个关键递质^[5],研究发现 RA 患者的血清和滑膜室常伴有 IL-6 水平升高^[6-8],在 RA 患者的滑膜内,肿瘤坏死因子和白介素-1(IL-1)能刺激 IL-6 的产生^[9],局部 IL-6 的聚集能刺激白细胞在关节处集中,促进破骨细胞的成熟和活化,抑制软骨细胞,刺激滑膜增生,从而导致关节损伤^[10]。

目前,已经证明单克隆抗体能靶向作用于 IL-6 受体(IL-6R)^[11-15]。Sirukumab 是一种选择性地抑制 IL-6 细胞因子的人类单克隆抗体,并与受体有很高的亲和力^[16-17]。Bae 等^[18]所做的网状 meta 分析中虽包含了 Sirukumab,但是该研究的评价指标过于单一,其有效性结局指标仅为 ACR50,安全性结局指标仅包含了患者因不良反应退出,而 Sirukumab 治疗类风湿关节炎疗效和安全性究竟如何,目前国内外研究结果存在一定差异,且尚未见国内外学者针对 Sirukumab 进行循证研究,因此,有必要采用 meta 分析的方法客观地对 Sirukumab 进行评价,以期为临床治疗 RA 提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。

1.1.2 研究对象 ①患者年龄 ≥ 18 岁,并根据 1987 年美国风湿病协会(ACR)或 2010 年美国风湿病协会/欧洲抗风湿联盟(ACR/EULAR)的 RA 分类标准,患者患病时间 ≥ 3 个月;②在 68 个关节中,关节压痛数 ≥ 6 个,关节肿胀数 ≥ 6 个,且标志物 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP) $\geq 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或者红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) $\geq 28 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[19],抗环瓜氨酸肽抗体阳性(+),

类风湿因子阳性(+);③排除严重心、肝、肾功能异常,严重心功能不全,以及妊娠和哺乳期患者,自身对照试验。

1.1.3 干预措施 实验组为 Sirukumab,对照组为安慰剂或阳性药物。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:RA 患者肿胀及触痛的 28 个关节有 20%, 50%, 70%得到改善(ACR20、ACR50、ACR70)。次要结局指标:28 个关节疾病活动性评分-C 反应蛋白(DAS28-CRP) < 2.6 、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、临床疾病活动指数(CDAI)、简化疾病活动指数(SDAI)、简明生理健康状况调查表评分(SF-36 PCS)、简明心理健康状况调查表评分(SF-36 MCS)、28 个关节疾病活动性评分-红细胞沉降率(DAS28-ESR)、不良反应、严重不良反应、严重感染、注射部位反应、心脏疾病等。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science(SCI)、Clinical Trials Website、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库,检索时间从建库至 2018 年 10 月 15 日。英文检索词包括 Sirukumab、CNT0136、anti-IL-6、rheumatoid arthritis、arthritis、rheumatoid、RA、randomized controlled trial、randomized、placebo;中文检索词包括:Sirukumab、CNT0136、类风湿关节炎、随机对照试验、随机试验。检索策略采用主题词加自由词相结合的方式。

1.3 资料提取及质量评价

由 2 位独立研究者根据文献纳入与排除标准,阅读题目和摘要,对文献进行提取数据和评价文献质量,如遇分歧,与第 3 位评价者协商解决。提取资料包括患者基线情况、干预措施、背景治疗、病例数、病程、结局指标、反映文献质量的指标等。根据 Cochrane 系统评价手册提供的偏倚风险评估表对纳入文献进行方法学质量评价^[20],评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、数据是否完整、是否报道退出/失访、意向性分析(ITT 分析)、是否选择性报道结果及 Jadad 评分。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)和 95%可信区间(CI)作为效应量,计量资料采用加权

均数差(WMD)和 95%CI 作为效应量。采用 I^2 检验和 P 值对纳入研究进行异质性分析, 若 $P>0.1$, $I^2<50\%$, 提示各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型分析; 若存在异质性($P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$), 则对可能引起异质性的因素进行敏感性分析, 若敏感性分析后异质性仍较大, 则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略进行检索, 共获取 181 篇英文文献和 4 篇中文文献, 通过阅读题目、摘要及全文后, 最终纳入 6 篇 RCT, 共计 3 197 例 RA 患者。文献检索与筛选流程见图 1, 纳入研究的基本特征见表 1, 纳入研究的质量评价表见表 2。

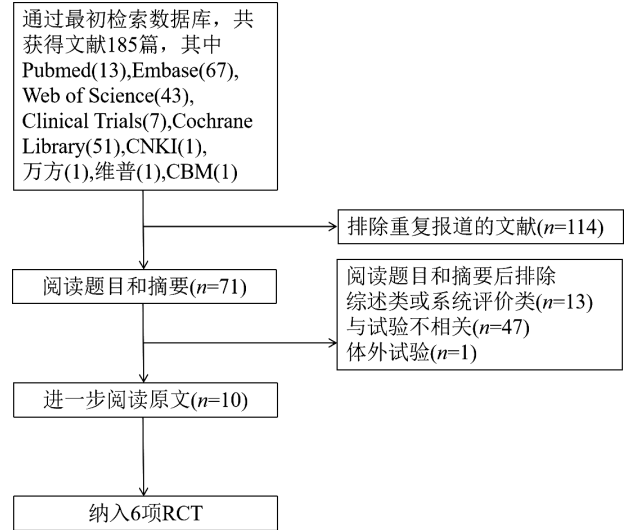


图 1 文献检索与筛选流程图

Fig. 1 Literature searching and screening flow chart

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included articles

第一作者	研究地点	干预措施	例数/例	年龄/岁	病程/年	DAS28(CRP)	疗程/周
Aletaha 2017 ^[21]	20 个国家的 183 个 研究点	安慰剂+MTX ^a	294	55.4±12.3	12.25±9.30	5.84±0.96	52
		Sirukumab 50 mg+MTX ^a	292	55.8±11.9	12.85±8.96	5.94±1.02	
		Sirukumab 100 mg+MTX ^a	292	55.0±12.3	12.27±8.41	5.87±1.00	
Smolen 2014 ^[22]	44 个研究点	安慰剂+MTX	30	54.1±12.7	7.7±6.8	5.9±0.7	38
		Sirukumab 50 mg+MTX	30	50.9±10.3	9.9±9.4	6.1±0.9	
		Sirukumab 100 mg+MTX	30	53.8±13.0	8.3±6.3	5.8±1.0	
Takeuchi 2017 ^[23]	18 个国家的 185 个 研究点	安慰剂+MTX ^a	556	52.9±11.9	8.3±7.0	5.9±0.9	52
		Sirukumab 50 mg+MTX ^a	557	52.9±11.8	8.7±7.5	5.9±0.9	
		Sirukumab 100 mg+MTX ^a	557	53.0±11.3	8.8±7.6	5.8±0.9	
Takeuchi 2018 ^[24]	34 个研究点	安慰剂+MTX ^a	56	53.8±11.17	5.8±5.49	5.4±0.87	52
		Sirukumab 50 mg+MTX ^a	58	54.2±11.08	7.4±7.98	5.5±0.96	
		Sirukumab 100 mg+MTX ^a	54	55.6±9.59	6.9±5.33	5.2±0.84	
Tanaka 2019 ^[25]	38 个研究点	安慰剂+MTX ^a	37	54.1±11.7	9.5±6.8	5.6±1.0	52
		Sirukumab 50 mg+MTX ^a	35	57.0±13.2	12.0±9.7	5.4±1.2	
		Sirukumab 100 mg+MTX ^a	44	57.8±8.1	10.8±7.4	5.4±1.0	
Taylor 2018 ^[26]	102 个研究点	Adalimumab 40 mg	186	52.6±12.15	4.00±5.19	6.05±0.96	52
		Sirukumab 50 mg	186	52.5±12.46	4.24±5.85	6.12±0.96	
		Sirukumab 100 mg	187	49.8±12.31	4.60±5.11	6.08±0.97	

注: MTX-甲氨蝶呤; MTX^a-用药中包含了甲氨蝶呤; DAS28(CRP)-28 个关节疾病活动性评分-C 反应蛋白。

Note: MTX-methotrexate; MTX^a-methotrexate included in the medication; DAS28(CRP)-28 joint disease activity score-C-reactive protein.

表 2 纳入研究的质量评价表

Tab. 2 Quality evaluation of the included articles

第一作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	数据是否完整	是否报道失访/退出	ITT 分析	是否选择性报道结果	Jadad 评分
Aletaha ^[21]	2017	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	是	否	7
Smolen ^[22]	2014	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7
Takeuchi ^[23]	2017	不清楚	不清楚	双盲	是	是	否	否	5
Takeuchi ^[24]	2018	不清楚	不清楚	双盲	是	是	否	否	5
Tanaka ^[25]	2019	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	是	否	7
Taylor ^[26]	2018	中央随机分配语音操作系统	交互式	双盲	是	是	否	否	7

注: ITT 分析-意向性分析。

Note: ITT analysis-intentionality analysis.

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 与安慰剂比较

2.2.1.1 ACR20 5 篇文献^[22-26]报道了 Sirukumab 对 RA 患者 ACR20 的影响, meta 分析结果显示, Sirukumab 两个剂量组(50, 100 mg) ACR20 率均较对照组高, 差异有统计学意义: 50 mg 组 $[RR=1.79, 95\%CI(1.33, 2.41), P=0.0001, I^2=73\%]$; 100 mg

组 $[RR=1.88, 95\%CI(1.51, 2.33), P<0.0001, I^2=56\%]$, 结果见图 2。进一步敏感性分析结果显示, 排除纳入病例数较少的 Smolen 研究^[22]后, 异质性降低且没有影响整体的分析结果: 50 mg 组 $[RR=1.88, 95\%CI(1.66, 2.14), P<0.0001, I^2=48\%]$; 100 mg 组 $[RR=1.98, 95\%CI(1.74, 2.24), P<0.0001, I^2=43\%]$ 。

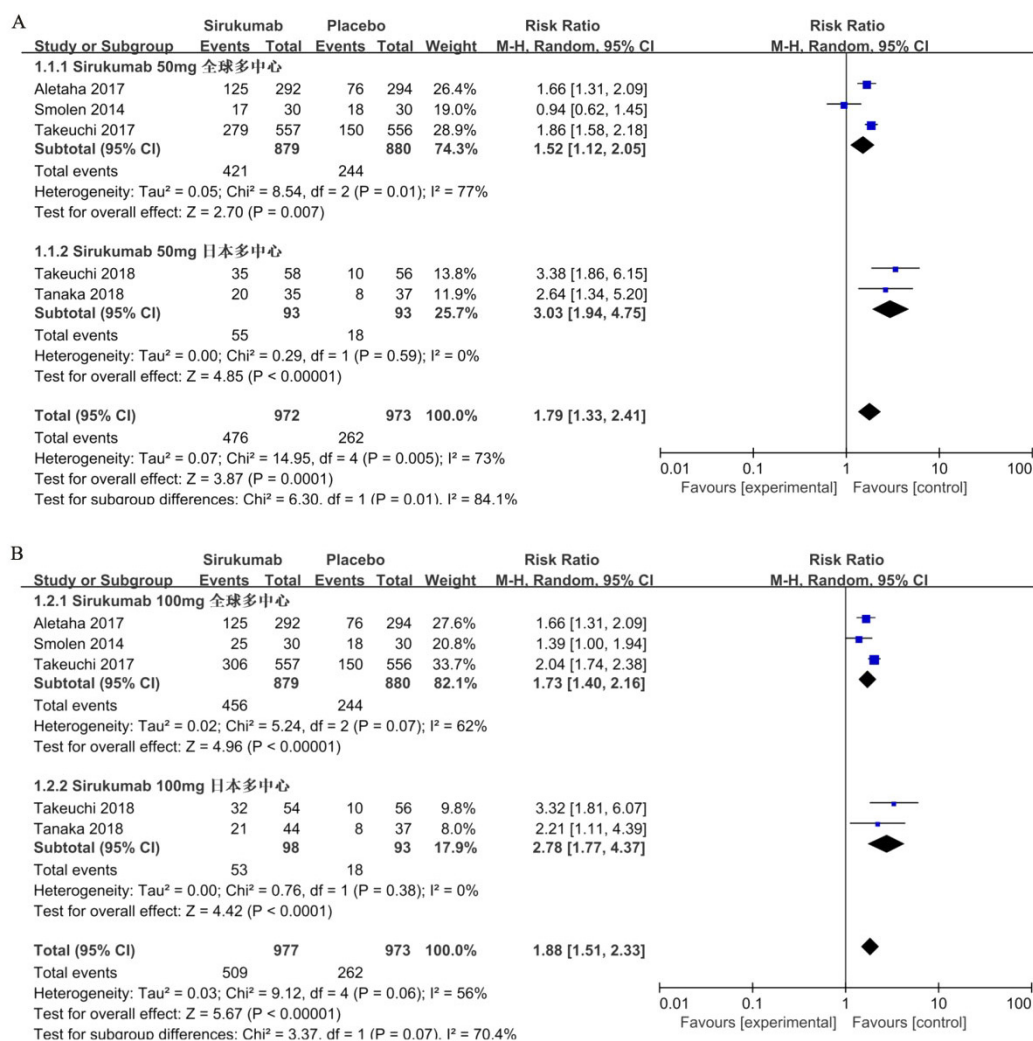


图 2 Sirukumab 组与对照组 ACR20 比较的森林图

A-Sirukumab 50 mg 组; B-Sirukumab 100 mg 组。

Fig. 2 Forest plot of ACR20 between Sirukumab group and placebo group

A-Sirukumab 50 mg group; B-Sirukumab 100 mg group.

2.2.1.2 ACR50 5 篇文献^[21-25]报道了 Sirukumab 对 RA 患者 ACR50 的影响, meta 分析结果显示, Sirukumab 两个剂量组 ACR50 率均较对照组高, 差异有统计学意义: 50 mg 组 $[RR=2.20, 95\%CI(1.44, 3.38), P=0.0003, I^2=65\%]$; 100 mg 组 $[RR=2.56, 95\%CI(2.12, 3.09), P<0.0001, I^2=6\%]$,

见图 3。进一步敏感性分析结果显示, 排除纳入病例数较少的 Smolen 研究^[22]后, 异质性降低且没有影响整体的分析结果: 50 mg 组 $[RR=2.40, 95\%CI(1.96, 2.93), P<0.0001, I^2=19\%]$ 。

2.2.1.3 ACR70 4 篇文献^[21,23-25]报道了 Sirukumab 对 RA 患者 ACR70 的影响, meta 分析

结果显示, Sirukumab 两个剂量组 ACR70 率均较对照组高, 差异有统计学意义: 50 mg 组[RR=3.10, 95%CI(2.25, 4.28), $P<0.000\ 01$, $I^2=12\%$]; 100 mg 组[RR=3.46, 95%CI(2.52, 4.75), $P<0.000\ 01$, $I^2=0\%$], 见图 4。

2.2.1.4 DAS28-CRP<2.6 5 篇文章^[21-25]报道了 Sirukumab 对 RA 患者 DAS28-CRP 的影响, meta 分析结果显示, Sirukumab 两个剂量组 DAS28-CRP<2.6 率均较对照组高, 差异有统计学意义: 50 mg 组[RR=2.94, 95%CI (1.66, 5.19), $P=0.000\ 2$, $I^2=72\%$]; 100 mg 组[RR=3.69, 95%CI (2.88, 4.73), $P<0.000\ 01$, $I^2=37\%$], 见图 5。进一

步敏感性分析结果显示, 排除纳入病例数较少的 Smolen 研究^[22]后, 异质性降低且没有影响整体的分析结果: 50 mg 组[RR=3.62, 95%CI(2.35, 5.59), $P<0.000\ 01$, $I^2=52\%$]。

2.2.1.5 其他有效性指标 4 篇文献^[21, 23-25]报道了 Sirukumab 对 RA 患者 HAQ-DI 的影响($P<0.000\ 01$), 2 篇文献^[24-25]报道了其 SDAI 和 CDAI 的影响($P<0.000\ 01$), 2 篇文献^[22-23]报道了其 SF-36 MCS 和 SF-36 PCS($P<0.000\ 5$)。Meta 分析结果显示, Sirukumab 组对 RA 患者的有效性均较对照组高, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 3。

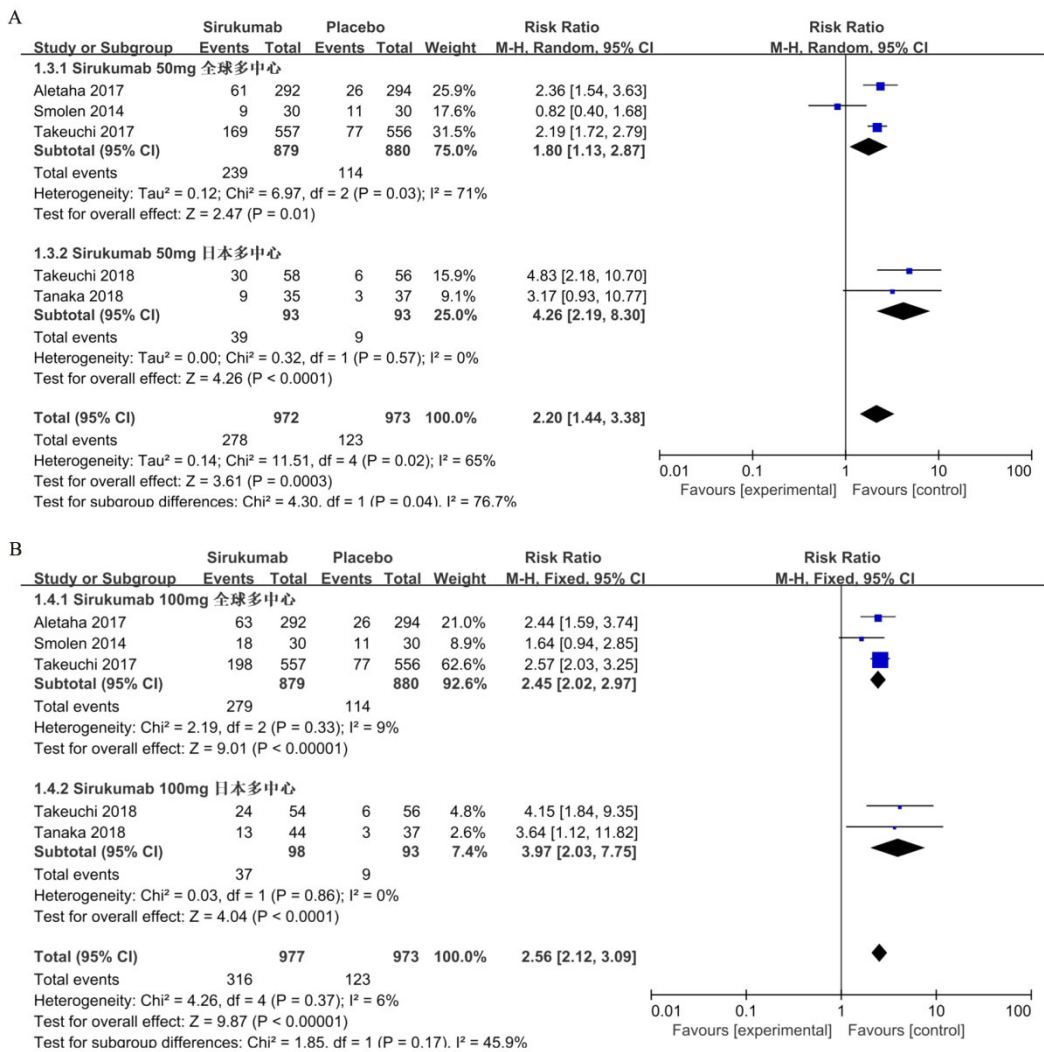


图 3 Sirukumab 组与对照组 ACR50 率比较的森林图

A-Sirukumab 50 mg 组; B-Sirukumab 100 mg 组。

Fig. 3 Forest plot of ACR50 between Sirukumab group and placebo group

A-Sirukumab 50 mg group ; B-Sirukumab 100 mg group.

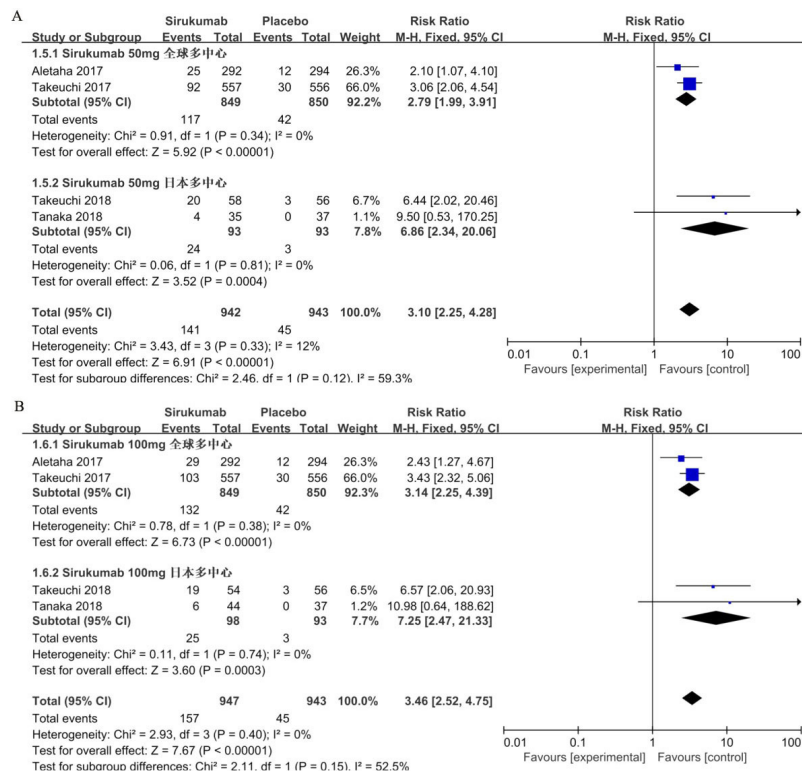


图 4 Sirukumab 组与对照组 ACR70 率比较的森林图

A-Sirukumab 50 mg 组；B-Sirukumab 100 mg 组。

Fig. 4 Forest plot of ACR70 between Sirukumab group and placebo group

A-Sirukumab 50 mg group；B-Sirukumab 100 mg group.

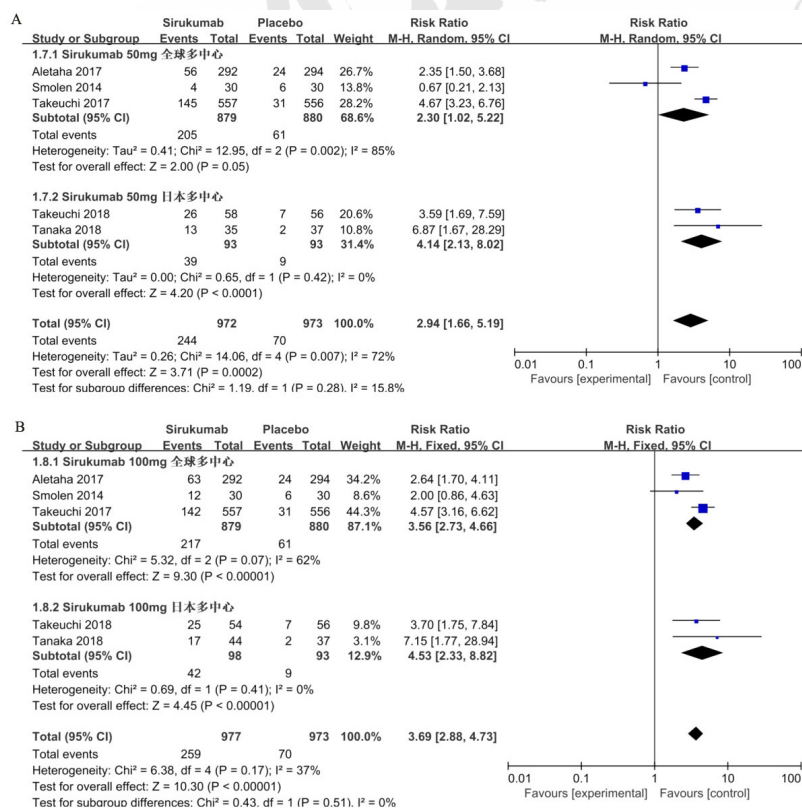


图 5 Sirukumab 组与对照组 DAS28-CRP 比较的森林图

A-Sirukumab 50 mg 组；B-Sirukumab 100 mg 组。

Fig. 5 Forest plot of DAS28-CRP between Sirukumab group and placebo group

A-Sirukumab 50 mg group；B-Sirukumab 100 mg group.

表 3 其他有效性指标的 meta 分析结果

Tab. 3 Meta-analysis results of other effectiveness indicators

结局指标	纳入文献/篇	剂量组	WMD(95%CI)	P 值	I ² 值/%
HAQ-DI	4 ^[21,23-25]	50 mg 组	-0.29(-0.41, -0.17)	<0.000 01	75
		100 mg 组	-0.24(-0.29, -0.20)	<0.000 01	22
SDAI	2 ^[24-25]	50 mg 组	-17.31(-21.55, -13.07)	<0.000 01	0
		100 mg 组	-17.14(-21.04, -13.25)	<0.000 01	0
CDAI	2 ^[24-25]	50 mg 组	-15.31(-19.28, -11.33)	<0.000 01	0
		100 mg 组	-15.00(-18.68, -11.32)	<0.000 01	0
SF-36 MCS	2 ^[22-23]	50 mg 组	2.53(1.42, 3.64)	<0.000 01	29
		100 mg 组	1.97(0.86, 3.08)	0.000 5	0
SF-36 PCS	2 ^[22-23]	50 mg 组	3.11(2.28, 3.95)	<0.000 01	50
		100 mg 组	3.63(2.82, 4.43)	<0.000 01	43

2.2.1.6 因药物治疗而产生的不良反应事件 与对照组相比较, Sirukumab 组患者的不良反应、严重不良反应、严重感染、注射部位的反应以及因不良反应而终止试验的发生率均较对照组高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而在恶性肿瘤、心血管不良事件、胃肠穿孔、鼻咽炎和上呼吸道感染方面的发生率, Sirukumab 组和对照组之间差异均无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 4。

2.2.2 与阳性药比较 Taylor 等^[26]报道了 Sirukumab 与阳性药 Adalimumab 之间的比较, 研究结果显示, 在其主要结局指标 DAS28-ESR 方面, Sirukumab 两个剂量组(50 mg 和 100 mg)有效率均比 Adalimumab 组高($P=0.013$ 和 $P<0.001$); 而另一个主要结局指标 ACR50 方面, Sirukumab 两个剂量组(50 mg 和 100 mg)与 Adalimumab 组之间有效率相比较, 差异均无统计学意义($P=0.306$ 和 $P=$

表 4 不良反应的 meta 分析结果

Tab. 4 Meta-analysis results of adverse events

结局指标	纳入文献/篇	剂量组	RR(95%CI)	P 值	I ² 值/%
不良反应	5 ^[21-25]	50 mg 组	1.17(1.11, 1.24)	<0.000 01	20
		100 mg 组	1.20(1.13, 1.26)	<0.000 01	0
严重不良发应	5 ^[21-25]	50 mg 组	1.55(1.15, 2.09)	0.004	0
		100 mg 组	1.42(1.05, 1.92)	0.02	0
严重感染	5 ^[21-25]	50 mg 组	2.63(1.48, 4.68)	0.001	0
		100 mg 组	2.18(1.19, 3.98)	0.01	0
注射部位反应	5 ^[21-25]	50 mg 组	3.86(2.58, 5.78)	<0.000 01	0
		100 mg 组	7.02(4.79, 10.30)	<0.000 01	0
因不良反应终止试验	4 ^[21, 23-25]	50 mg 组	2.51(1.68, 3.74)	<0.000 01	15
		100 mg 组	2.66(1.80, 3.95)	<0.000 01	5
恶性肿瘤	4 ^[21, 23-25]	50 mg 组	1.84(0.47, 7.18)	0.38	10
		100 mg 组	2.01(0.62, 6.53)	0.24	0
主要心血管不良事件	4 ^[21, 23-25]	50 mg 组	1.30(0.49, 3.48)	0.60	13
		100 mg 组	0.54(0.17, 1.76)	0.31	0
胃肠穿孔	2 ^[21, 24]	50 mg 组	2.16(0.33, 14.08)	0.42	0
		100 mg 组	1.49(0.06, 35.62)	0.81	53
鼻咽炎	5 ^[21-25]	50 mg 组	1.11(0.86, 1.43)	0.42	0
		100 mg 组	1.07(0.82, 1.38)	0.63	0
上呼吸道感染	4 ^[21-24]	50 mg 组	1.06(0.80, 1.41)	0.68	0
		100 mg 组	0.86(0.50, 1.48)	0.58	52

0.464)。据该研究报道,在安全性方面,Adalimumab 组和 Sirukumab 两个剂量组(50 mg 和 100 mg)总的不良反应发生率是 69.9%, 74.7%, 71.7%; 其中因不良反应而终止试验和严重不良反应的病例数 Sirukumab 50 mg 组相对较多;注射部位的反应 Sirukumab 100 mg 组的病例数相对较多,均是其他 2 个组的 2 倍;而在感染的发生率上, Sirukumab 和 Adalimumab 之间的病例数没太大差别。

3 讨论

在对 RA 患者的治疗中,大部分将 MTX 作为起始药物,当疗效不佳时,肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)联合 MTX 用药成为重要的治疗选择,虽然 TNFi 联合 MTX 用药能有效地减轻 RA 患者的体征和症状,延缓关节损伤的时间并提高患者的生活质量^[27],但仍有患者对 TNFi 的治疗不足或无反应^[28-29],并且有很多人因 MTX 的不良反应而停止用药^[30]。目前,用于治疗 RA 的药物不断增加,新的作用机制便更加引人注目,因此,IL-6 抑制剂成为新的研究目标。Sirukumab 是一种可以选择性地抑制 IL-6 细胞因子的人类单克隆抗体,并且具有很高的亲和力^[16-17],阻断 IL-6 途径,从而降低 RA 的炎症反应,减轻关节的损伤。本研究采用 meta 分析的方法,分析结果显示,与安慰剂比较, Sirukumab 组 RA 患者 ACR20、ACR50、ACR70、DAS28-CRP<2.6、SF-36 PCS、SF-36 MCS 有效性均较高($P<0.05$),而 Sirukumab 组 HAQ-DI、CDAI、SDAI 低于安慰剂组。在安全性方面, Sirukumab 组的不良反应患者均可耐受,恶性肿瘤、主要心血管不良事件、胃肠穿孔、鼻咽炎和上呼吸道感染发生率方面, Sirukumab 组和安慰剂组比较均无差异($P>0.05$);但在总不良反应、严重不良反应、严重感染、注射部位反应以及因不良反应终止试验的发生率方面, Sirukumab 组稍高于安慰剂组($P<0.05$)。与阳性药 Adalimumab 相比较, Sirukumab 两个剂量组 DAS28-ESR 有效率较高($P<0.05$); Sirukumab 两个剂量组 ACR50 达标率与 Adalimumab 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

目前, Sirukumab 并未在我国大陆地区进行临床试验,但在目前进行的试验中,均涉及多个国家和地区,而在亚洲主要的试验地区为日本、韩国、马来西亚和中国台湾,所以 Sirukumab 的适用人群应该不存在地域和人种的局限。

纳入的研究均为随机、双盲、多中心临床试

验, 4 项研究^[21-22, 25-26]描述了随机序列产生的具体方法, 4 项研究^[21-22, 25-26]分配隐藏为交互式语音应答系统。6 项研究^[21-26]报道了退出与失访人数, 2 项研究^[21, 25]采用了 ITT 分析。6 项研究^[21-26]综合 Jadad 得分 ≥ 5 分, 总体研究质量相对较高。

综上所述, Sirukumab 能有效达到 ACR20、ACR50、ACR70 等终点, 不良反应发生率低, 但本研究仍存在不足之处, 如纳入的文献数量较少、缺乏阳性药对照等。上述结论仍需严谨的高质量的研究进行进一步的论证。

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Chronic disease and health promotion. 2018. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
- [2] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [3] BURMESTER G R, POPE J E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338-2348.
- [4] LI B, HU Q X, TAN J H, et al. Mir-146a Rs2910164 polymorphism correlates with extraarticular manifestations and the serum TNF- α level in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2019, 36(4): 471-474.
- [5] AKIRA S, TAGA T, KISHIMOTO T. Interleukin-6 in biology and medicine [M]//*Advances in Immunology Volume 54*. Elsevier, 1993: 1-78. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60532-5
- [6] KISHIMOTO T. INTERLEUKIN-6: from basic science to medicine: 40 years in immunology [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23(1): 1-21.
- [7] TAK P P, SMEETS T J, DAHA M R, et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(2): 217-225.
- [8] AREND W P, DAYER J M. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(3): 305-315.
- [9] GUERNE P A, ZURAW B L, VAUGHAN J H, et al. Synovium as a source of interleukin 6 *in vitro*. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis [J]. *J Clin Invest*, 1989, 83(2): 585-592.
- [10] FLANNERY C R, LITTLE C B, HUGHES C E, et al. IL-6 and its soluble receptor augment aggrecanase-mediated proteoglycan catabolism in articular cartilage [J]. *Matrix Biol*, 2000, 19(6): 549-553.
- [11] TANAKA Y, TAKEUCHI T, AMANO K, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in preventing joint destruction in patients with rheumatoid arthritis showing inadequate response to TNF inhibitors [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(3): 399-404.
- [12] EMERY P, KEYSTONE E, TONY H P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(11): 1516-1523.
- [13] GENOVESE M C, FLEISCHMANN R, KIVITZ A J, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active

- rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study [J]. *Arthritis Rheumatol*(Hoboken, N. J.), 2015, 67(6): 1424-1437.
- [14] KIVITZ A, OLECH E, BOROFKY M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2014, 66(11): 1653-1661.
- [15] FLEISCHMANN R, VAN ADELSBERG J, LIN Y, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors [J]. *Arthritis Rheumatol*(Hoboken, N. J.), 2017, 69(2): 277-290.
- [16] XU Z H, BOUMAN-THIO E, COMISAR C, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a human anti-IL-6 monoclonal antibody (sirukumab) in healthy subjects in a first-in-human study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(2): 270-281.
- [17] TANAKA Y, MARTIN MOLA E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1595-1597.
- [18] BAE S C, LEE Y H. Comparison of the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network *Meta-analysis* of randomized controlled trials [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(6): 1471-1479.
- [19] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [20] HIGGINS J P, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2008. DOI: 10.1002/9780470712184
- [21] ALETAHA D, BINGHAM C O 3rd, TANAKA Y, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1206-1217.
- [22] SMOLEN J S, WEINBLATT M E, SHENG S H, et al. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1616-1625.
- [23] TAKEUCHI T, THORNE C, KARPOUZAS G, et al. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(12): 2001-2008.
- [24] TAKEUCHI T, TANAKA Y, YAMANAKA H, et al. Efficacy and safety of sirukumab in Japanese patients with moderate to severe rheumatoid arthritis inadequately controlled by disease modifying anti-rheumatic drugs: Subgroup analysis of a phase 3 study [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(6): 941-949.
- [25] TANAKA Y, TAKEUCHI T, HARIGAI M, et al. Efficacy and safety of sirukumab in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who were refractory or intolerant to anti-tumor necrosis factor therapy: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study (SIRROUND-T) [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 306-313.
- [26] TAYLOR P C, SCHIFF M H, WANG Q M, et al. Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis (SIRROUND-H): a randomised, double-blind, parallel-group, multinational, 52-week, phase 3 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(5): 658-666.
- [27] CHEN Y F, JOBANPUTRA P, BARTON P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness [J]. *Health Technol Assess*, 2006, 10(42): iii-iv, xi-xiii, 1-229.
- [28] EMERY P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2012, 51(Suppl 5): v22-v30.
- [29] TAK P P. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2012, 51(4): 600-609.
- [30] EL-ZORKANY B K, GAMAL S M, EL-MOFTY S A. Frequency and causes of discontinuation of methotrexate in a cohort of Egyptian patients [J]. *Egyptian Rheumatologist*, 2013, 35(2): 53-57.

收稿日期: 2018-11-19
(本文责编: 曹粤锋)