

- [5] LI LS, ZENG Q, YUAN JJ, *et al.* Performance evaluation of two immunoassays for 25-hydroxyvitamin D [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 58 (3): 186–192.
- [6] 边平达, 李建英, 吴惠英, 等. 维生素 D₂ 注射液对维生素 D 缺乏高龄男性患者血清甲状旁腺激素的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 (7): 520–523. BIAN PD, LI JY, WU HY, *et al.* Influences of intramuscular injection of vitamin D₂ on serum parathyroid hormone in very elderly men with vitamin D deficiency [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40 (7): 520–523.
- [7] 岳华, 张克勤, 章振林. 维生素 D 缺乏及其危险因素 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11 (1): 34–37. YUE H, ZHANG KQ, ZHANG ZL. Risk factor of vitamin D deficiency [J]. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2018, 11 (1): 34–37.
- [8] THORSEN SU, COLLIER F, PEZIC A, *et al.* Maternal and cord blood 25-hydroxyvitamin D₃ are associated with increased cord blood and naive and activated regulatory T cells: the Barwon infant study [J]. *J Immunol*, 2021, 206 (4): 874–882.
- [9] KO WS, YANG YP, SHEN FP, *et al.* The study of correlation between serum vitamin D₃ concentrations and HBV DNA levels and immune response in chronic hepatitis patients [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (4): 1114.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 03-0220-09

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.12

托法替布治疗类风湿关节炎发生呼吸道疾病风险的 Meta 分析

黄洁柔^a, 陈亮^b, 饶慧^a

(湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院 a. 风湿免疫科, b. 感染科, 湖南长沙 410005)

[关键词] 托法替布; 关节炎, 类风湿; 呼吸道疾病; Meta 分析

[摘要] 目的 评估接受托法替布治疗的类风湿关节炎 (RA) 患者发生呼吸道疾病的风险。方法 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库, 搜索关于托法替布在 RA 患者中的双盲随机对照试验 (RCT), 检索时限为建库至 2022 年 9 月。使用 Cochrane 偏倚风险工具来评估纳入试验的质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析, 使用 Mantel-Haenszel 固定效应方法进行相对风险比较以评估结果。结果 共纳入 14 项双盲 RCT, 合计 6 372 例 RA 患者。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 托法替布组下呼吸道感染风险显著升高 (RR=2.32, 95% CI: 1.27~4.24, P=0.006), 肺栓塞风险显著降低 (RR=0.16, 95% CI: 0.03~0.94, P=0.04)。托法替布组上呼吸道感染、流感、肺炎、机会性呼吸道感染和其他非感染性呼吸道不良事件的发生风险与对照组相比差异无显著意义 (P>0.05)。结论 托法替布治疗 RA 会增加下呼吸道感染的发生风险, 但与其他呼吸道疾病的发生风险无关。

[中图分类号] R979.5

[文献标志码] A

Risk of respiratory tract disease in rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: a meta-analysis

HUANG Jie-rou^a, CHEN Liang^b, RAO Hui^a

(a. Department of Rheumatology and Immunology, b. Department of Infectious Diseases, Hunan Provincial People's Hospital / the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha HU-NAN 410005, China)

[收稿日期] 2022-09-07 [接受日期] 2023-08-14

[作者简介] 黄洁柔, 女, 主治医师, 博士在读, 主要从事风湿免疫疾病及风湿免疫相关呼吸疾病的研究, E-mail: huangjierou@hunnu.edu.cn

[责任作者] 饶慧, E-mail: raohui0869@163.com

[KEY WORDS] tofacitinib; arthritis, rheumatoid; respiratory tract diseases; meta-analysis

[ABSTRACT] AIM To evaluate the relative risk of respiratory tract disease in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with tofacitinib. METHODS From PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases, the double-blind randomized controlled trials (RCTs) of RA patients who treated with tofacitinib were searched, and the search time limit was from the establishment of the databases to September 2022. The Cochrane risk of bias tool was used to evaluate the quality of the included trials, the RevMan 5.3 software was used for statistical analysis, and the Mantel-Haenszel fixed-effects method was used for relative risk (RR) comparison to evaluate the results. RESULTS Fourteen double-blind RCTs were included, with a total of 6 372 RA patients. The results of meta-analysis showed that compared with the control group, the risk of lower respiratory tract infection was significantly increased in the tofacitinib group (RR= 2.32, 95% CI : 1.27 to 4.24, $P=0.006$), while the risk of pulmonary embolism was significantly reduced (RR=0.16, 95% CI : 0.03 to 0.94, $P=0.04$). There was no significant difference in the risk of upper respiratory tract infection, influenza, pneumonia, opportunistic respiratory tract infection, and other non-infectious respiratory adverse events between the tofacitinib group and the control group ($P>0.05$). CONCLUSION Tofacitinib used for the treatment of RA will increase the risk of lower respiratory tract infection, but has no correlation with the risk of other respiratory tract diseases.

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种主要累及肌肉骨骼系统的慢性进展性自身免疫病。重症 RA 患者可出现关节畸形, 甚至全身多系统损伤。研究表明, RA 相关的呼吸道疾病发生于 30%~40% 的 RA 患者, 是 RA 患者第二大死亡原因^[1,2], 严重影响患者的生活质量及预后。

常用于治疗 RA 的改善病情抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 包括甲氨蝶呤 (MTX) 和来氟米特 (LFT)。DMARDs 的呼吸系统毒性作用一直是 RA 治疗中极具争议的问题。研究表明, MTX 和 LFT 在治疗 RA 的过程中可能引发或加重患者间质性肺病的进展^[3,4]。因此, DMARDs 的呼吸系统毒性作用有可能影响风湿免疫科医生对 RA 呼吸道受累患者的治疗药物选择。

托法替布 (tofacitinib) 是已在多国获批用于治疗 RA 的口服 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂。多项大型随机对照试验 (RCT) 证实托法替布 (5 mg bid 和 10 mg bid) 治疗 RA 的有效性和安全性^[5,6]。而对于 RA 累及呼吸道的患者, 接受托法替布治疗是否安全仍缺乏相关循证学研究支持。近年研究表明, 托法替布可有效治疗皮炎相关间质性肺病^[7] 和新型冠状病毒肺炎^[8]。但也有病例报道托法替布在治疗 RA 过程中引发呼吸系统不良事件, 如肺栓塞^[9]、间质性肺炎^[10]、肺孢子菌肺炎^[11,12] 等。

目前国内暂无关于托法替布治疗 RA 发生呼吸道疾病风险的系统评价及 Meta 分析, 需要有相关数据来支持其治疗安全性。因此, 本研究主要评估接受托法替布治疗的 RA 患者发生呼吸道疾病的风险, 为风

湿免疫科医生的治疗决策提供参考。

材料与方法

文献纳入与排除标准

- 1 研究类型 RCT, 语种限定为英文。
 - 2 研究对象 符合美国风湿病学会 (ACR) 1987 年修订标准或 2010 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 分类标准被诊断为 RA 的患者^[13,14], 均年龄 ≥ 18 岁, 不限定性别、种族、国籍、病程。
 - 3 纳排标准 纳入标准: (1) 双盲 RCTs; (2) 研究至少分 2 组, 一组接受托法替布治疗, 一组接受对照药物治疗; (3) 托法替布的剂量为 5 mg bid 或 10 mg bid; (4) 观察组和对照组均记录呼吸系统不良事件。排除标准: (1) 非双盲 RCTs 的文献; (2) 数据无法提取的文献; (3) 来自相同试验的报告。
 - 4 结局指标 (1) 感染性呼吸道不良事件: 上呼吸道感染 (包括鼻炎、咽炎及喉炎)、下呼吸道感染 (包括气管炎、支气管炎)、流感、肺炎、机会性呼吸道感染 (包括肺结核、肺孢子菌肺炎)。(2) 非感染性呼吸道不良事件: 咳嗽、呼吸困难、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、肺肿瘤、过敏性鼻炎、间质性肺病、类风湿肺病、肺结节病、肺淤血、哮喘。
- 检索策略 在 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 中搜索了从建库至 2022 年 9 月之前发表的英文文献。检索式以 PubMed 为例: (“arthritis, rheumatoid” OR (“rheumatoid arthritis” OR “RA”)) AND (“tofacitinib” OR (“Tasocitinib” OR “tofacitinib citrate” OR “Xeljanz” OR “cp 690 550” OR “CP 690550” OR

“CP-690550” OR “CP-690, 550” OR “cp-690550”)) AND (“randomized controlled trial” OR “randomized” OR “placebo” OR “RCT”)。检索式均为主题词与自由词共同组成。对于结局指标不完整的文献,笔者根据所检索文献中记录的 RCT 注册号在 ClinicalTrials.gov 数据库中进一步检索,以获取完整数据。

数据提取与质量评估 数据提取由两名研究人员独立进行,随后的任何分歧通过与第三名研究人员的讨论解决。提取以下数据:作者姓名、发表年份、研究类型和持续时间、每组参与者人数、托法替布剂量、对照药物、年龄、病程、呼吸系统不良事件。同时提取观察组和对照组的基本特征,用于后期异质性检验。使用 Cochrane 偏倚风险工具来评估纳入试验的质量^[15],根据随机序列生成、分配隐藏、参与者盲法、结果完整性、选择性报告和其他偏倚来源几个方面来独立评估每项试验^[16]。将试验质量分为高偏倚风险、低偏倚风险和不明晰的偏倚风险。任何分歧均通过研究人员讨论和协商一致解决。

统计学分析 采用 RevMan 5.3 版软件。以相对风险 (RR) 表示二分类变量;采用 Mantel-Haenszel 法加权的固定效应模型进行分析;当异质性显著 ($P < 0.05$, $I^2 > 50%$) 的情况下采用随机效应模型。漏斗图用于评估发表偏倚。通过单独排除每项研究来进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

文献检索结果 使用上述检索策略共识别出 511 篇文章,排除 133 篇重复文章;在筛查完标题和摘要后,61 项研究进入下一步全文筛选评估;最终 14 项双盲 RCTs^[5, 6, 17-28]符合入选标准。筛选 RCTs 的过程如图 1 所示。所纳入 RCTs 的基本特征如表 1 所示。

纳入研究的偏倚风险 本次所纳入研究的偏倚风险总体较低。所有研究^[5, 6, 17-28]均描述了随机序列生成,均采用了盲法,有 4 项研究报告了分配隐藏^[5, 25, 27, 28]。所有研究中受试者的退出率为 6% 至 32%。没有足够信息评判 14 项 RCTs 是否存在选择性报道。鉴于研究持续周期^[24]和疾病病程^[17],2 项研究被判定为其他高偏倚风险。14 项 RCTs 的偏倚风险如图 2 所示。

结局指标评价

1 感染性呼吸道不良事件 13 项 RCTs^[5, 6, 17-25, 27, 28]报告了 2 组发生上呼吸道感染的受试者数量,9 项 RCTs^[17-23, 26, 27]报告了 2 组发生下呼吸道感染的受试者数量,9 项 RCTs^[5, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 28]报告了 2 组发生流感的受试者数量,9 项 RCTs^[5, 17, 19, 20, 22, 24-26]

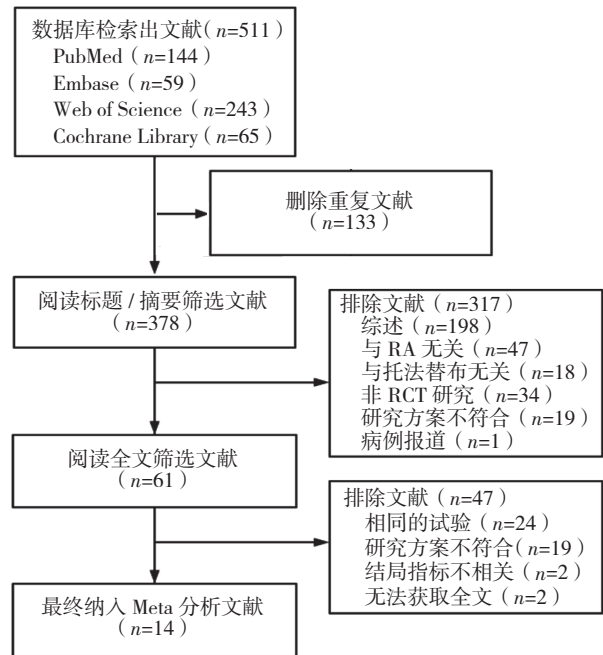


图 1 文献筛选流程图

报告了 2 组发生肺炎的受试者数量,4 项 RCTs^[5, 19, 20, 25]报告了 2 组发生机会性呼吸道感染的受试者数量。与对照组相比,托法替布组发生下呼吸道感染的风险显著增加 (RR=2.32, 95% CI: 1.27~4.24, $P=0.006$)。与对照组相比,托法替布组发生上呼吸道感染 (RR=1.07, 95% CI: 0.90~1.26, $P=0.45$)、流感 (RR=1.38, 95% CI: 0.75~2.55, $P=0.30$)、肺炎 (RR=1.05, 95% CI: 0.44~2.53, $P=0.91$)、机会性呼吸道感染 (RR=1.22, 95% CI: 0.26~5.73, $P=0.80$) 的发生风险无显著差异。异质性检验不显著 ($I^2=0$, $P > 0.05$), 见图 3。

2 非感染性呼吸道不良事件 7 项 RCTs^[3, 6, 19, 21, 22, 25, 27]报告了 2 组出现咳嗽的受试者数量,7 项 RCTs^[5, 21, 23-25, 27, 28]报告了 2 组出现呼吸困难的受试者数量,3 项 RCTs^[5, 19, 28]报告了 2 组发生慢性阻塞性肺疾病的受试者数量,2 项 RCTs^[5, 28]报告了 2 组发生肺栓塞的受试者数量,2 项 RCTs^[5, 20]报告了 2 组发生肺肿瘤的受试者数量,2 项 RCTs^[21, 27]报告了 2 组发生过过敏性鼻炎的受试者数量;各有 1 项 RCT 报告了间质性肺病^[20]、类风湿肺病^[5]、肺结节病^[20]、肺淤血^[21]、哮喘^[21] 的发生。与对照组相比,托法替布组 RA 患者发生肺栓塞的风险显著降低 (RR=0.16, 95% CI: 0.03~0.94, $P=0.04$)。与对照组相比,托法替布组咳嗽 (RR=1.54, 95% CI: 0.75~3.16, $P=0.24$)、呼吸困难 (RR=0.97, 95% CI: 0.40~2.35, $P=0.94$)、慢性阻塞性肺疾病 (RR=0.87, 95% CI: 0.17~4.46, $P=0.86$)、肺肿瘤 (RR=0.45, 95% CI: 0.06~3.18, $P=0.42$)、过敏性鼻炎 (RR=0.16, 95% CI: 0.02~1.46, $P=0.11$)、间

表 1 纳入研究的基本特征

研究	研究类型	治疗周期 / 周	干预措施	例数	年龄 / 岁	病程 / 年
FLEISCHMANN 2017 ^[5]	双盲 RCT	52	托法替布 5 mg bid, 甲氨蝶呤 + 安慰剂	760	50.1 ± 13	6
BURMESTER 2013 ^[6]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid,	386	55 ± 11.4	12
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	133 134		
CONAGHAN 2016 ^[17]	双盲 RCT	52	托法替布 10 mg bid, 甲氨蝶呤	72	48.8 ± 12.3	1
TANAKA 2015 ^[18]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid,	52	53.5 ± 11.1	8
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	53 52		
LEE 2014 ^[19]	双盲 RCT	104	托法替布 5 mg bid,	373	49.6	3
			托法替布 10 mg bid, 甲氨蝶呤	397 186		
van VOLLENHOVEN 2012 ^[20]	双盲 RCT	24	托法替布 5 mg bid,	260	52.9 ± 12.1	8
			托法替布 10 mg bid, 阿达木单抗	253 204		
KREMER 2012 ^[21]	双盲 RCT	24	托法替布 5 mg bid,	71	53.7 ± 12.4	9
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	74 69		
FLEISCHMANN 2012 ^[22]	双盲 RCT	24	托法替布 5 mg bid,	49	52.9 ± 12.7	8
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	61 59		
TANAKA 2011 ^[23]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid,	27	50.4 ± 10.8	8
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	26 28		
KREMER 2009 ^[24]	双盲 RCT	6	托法替布 5 mg bid,	61	49.7 ± 11.6	10
			安慰剂	65		
van der HEIJDE 2013 ^[25]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid,	321	52.8 ± 11.6	9
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	316 160		
KREMER 2013 ^[26]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid,	315	52.3 ± 11.6	9
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	318 159		
PAPP 2012 ^[27]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid, 安慰剂	49 50	43.9 ± 12.8	17
FLEISCHMANN 2012 ^[28]	双盲 RCT	12	托法替布 5 mg bid,	243	51.8 ± 11.8	8
			托法替布 10 mg bid, 安慰剂	245 122		

RCT : 随机对照试验, bid : 每日 2 次

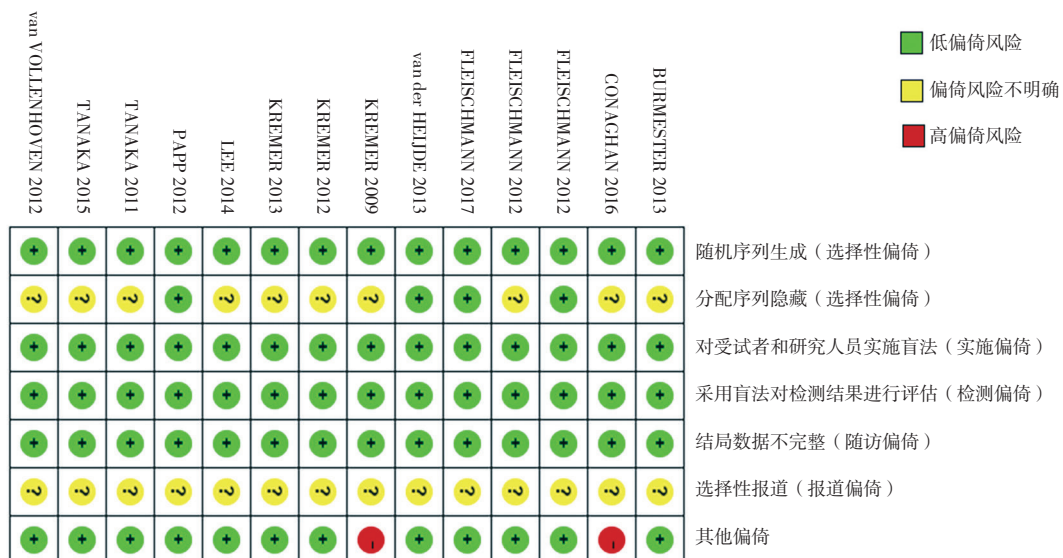


图 2 纳入文献偏倚风险评估汇总结果

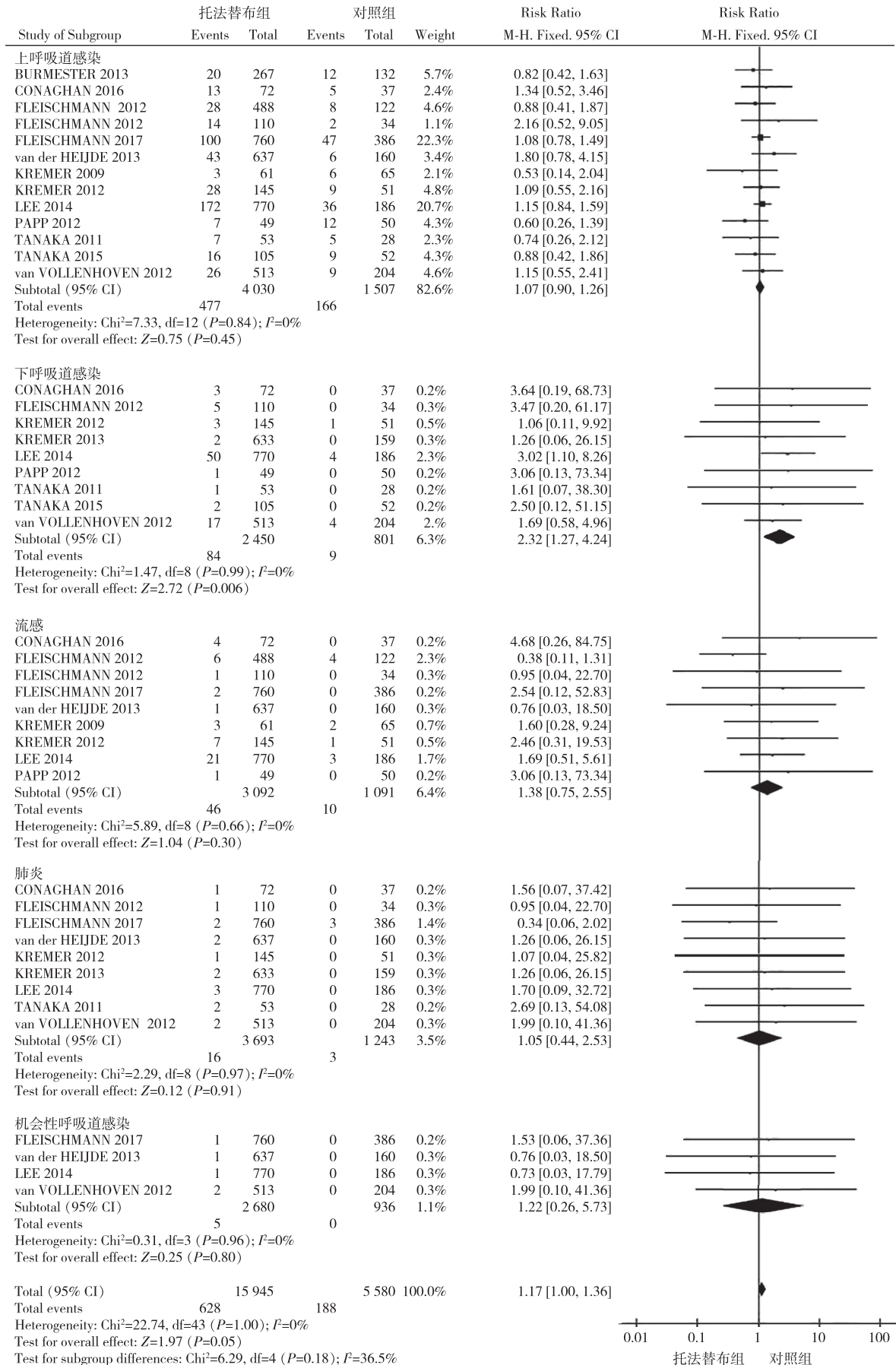


图 3 托法替布组与对照组发生感染性呼吸道不良事件相对风险比较的森林图

质性肺病 (RR=1.20, 95% CI: 0.05~29.25, P=0.91)、
类风湿肺病 (RR=1.53, 95% CI: 0.06~37.36, P=0.80)、
肺结节病 (RR=1.20, 95% CI: 0.05~29.25, P=0.91)、肺淤

血 (RR=1.07, 95% CI: 0.04~25.82, P=0.97)、哮喘 (RR=0.12, 95% CI: 0.00~2.87, P=0.19) 的发生风险无显著差异。异质性检验不显著 ($I^2=0$, $P>0.05$), 见图 4。

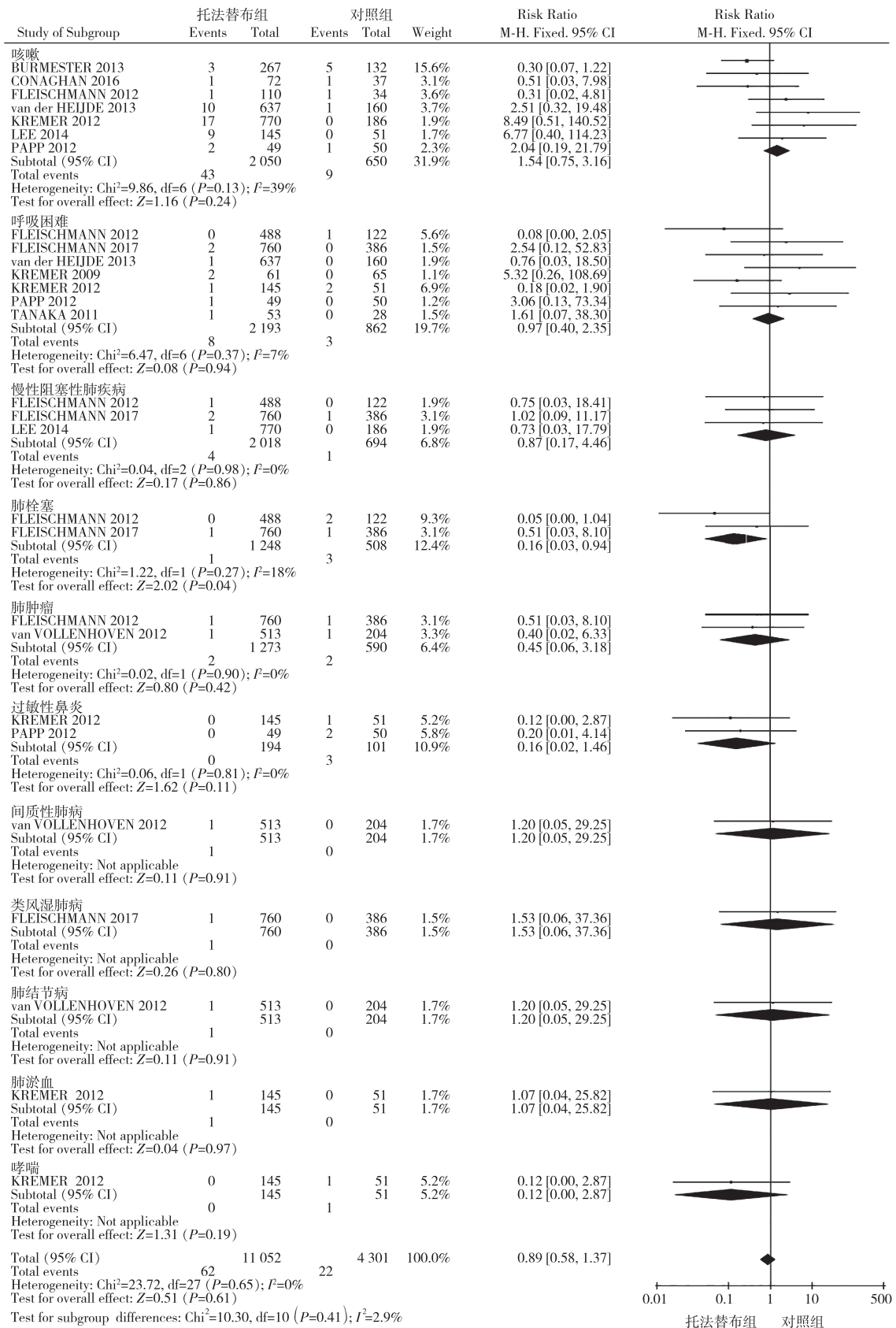


图 4 托法替布组与对照组发生非感染性呼吸道不良事件相对风险比较的 Meta 分析森林图

敏感性分析及偏倚分析 每个亚组通过逐一单独排除每项 RCT, 上述 Meta 分析结果均无显著变化。呼吸道不良事件的漏斗图显示各散点沿中线相对对称, 表明文献发表偏倚较小, 见图 5。

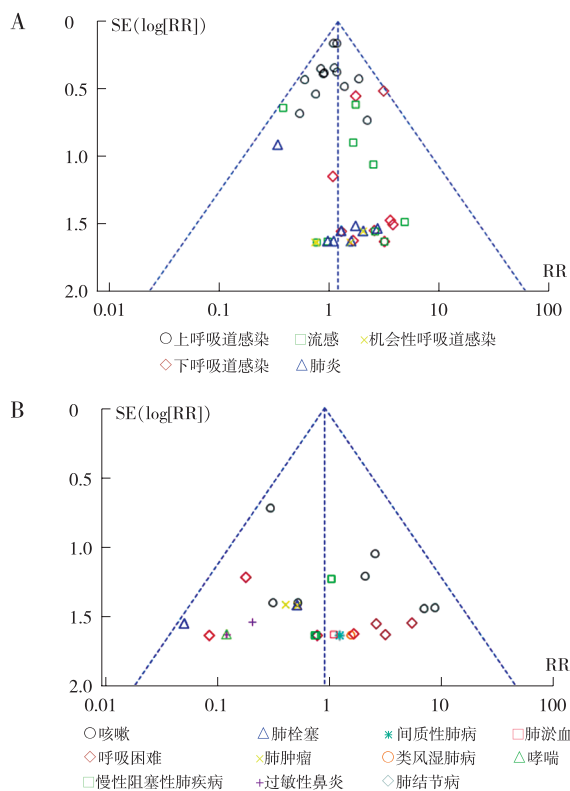


图 5 托法替布组与对照组发生感染性 (A)、非感染性 (B) 呼吸道不良事件的 Meta 分析漏斗图

讨 论

鉴于疾病的严重并发症和免疫抑制剂的不良反应, RA 仍是风湿免疫科临床治疗的难点。托法替布主要抑制 JAK1 和 JAK3 活性, 可有效阻断导致 RA 骨破坏的 JAK/STAT 通路, 已于 2017 年在我国获批用于治疗中重度活动期且 MTX 疗效不佳的 RA 患者。据报道^[29], 与其他生物制剂相比, 托法替布等 JAK 抑制剂疗效更显著且不良反应更少。近年来, 随着托法替布逐渐进入临床使用, 研究发现其在 RA 合并呼吸道疾病的患者中的治疗安全性仍存在争议。

目前, 国内关于托法替布治疗安全性的 Meta 分析观察的结局指标主要为总体不良事件的发生数量, 而本研究将所观察的结局指标设定为呼吸系统不良事件, 并对其发生数量进行分类统计, 更有利于评估托法替布治疗 RA 发生呼吸道疾病的风险。笔者在研究中观察到, 与对照组相比, 托法替布治疗仅增加 RA 患者下呼吸道感染的发生风险, 而未增加上呼吸道感染、流感、肺炎、机会性呼吸道感染及其他

非感染性呼吸道不良事件的发生风险。本研究结果与国外一项研究结论相似, KHOO 等^[30]发现下呼吸道感染更常见于接受 JAK 抑制剂治疗的自身免疫病患者。这说明托法替布治疗 RA 发生呼吸道不良事件的风险相对较低, 但应关注其下呼吸道感染发生的风险。本研究还观察到, 与对照组相比, 托法替布治疗显著降低 RA 患者肺栓塞的发生风险。而既往有研究^[9]表明, 高剂量托法替布治疗可能增加肺栓塞的发生风险。笔者推断这可能是由于样本量的限制及 RCTs 通常排除了栓塞高危因素的受试者, 后续笔者将继续进行研究以验证托法替布治疗发生肺栓塞的风险。此外, 鉴于传统 DMARDs 治疗在间质性肺病中的争议, 笔者重点观察了托法替布组患者发生间质性肺病的情况。然而, 结果显示, 仅托法替布 (10 mg, bid) 组出现 1 例间质性肺病。这提示托法替布治疗可能较少出现间质性肺病, 但仍需更多的研究来证实托法替布在 RA 相关间质性肺病治疗中的安全性。

本研究所纳入的研究均为双盲 RCTs, 所有亚组分析均未观察到异质性, 这表明本研究选取了较高质量数据。虽仍不能完全排除托法替布治疗对 RA 患者呼吸系统的影响, 但本研究分析数据表明, 托法替布治疗 RA 的呼吸道不良反应相对较少, 这可能为风湿免疫科医生治疗 RA 提供重要参考。然而, 本研究也存在一定的局限性。首先, 有 1 项 RCT^[24]的试验周期较短, 仅 6 周; 其次, 对照组的设立有区别, 包含安慰剂、MTX 或阿达木单抗; 另外, 本研究对呼吸道不良事件数据的提取, 取决于所纳入 RCTs 的研究参与者对呼吸系统不良事件的准确报道; 最后, 既往患有严重呼吸道疾病的受试者通常被排除在本次纳入的研究之外, 这可能会影响本研究结果在 RA 患者中的普遍性。

综上所述, 托法替布治疗 RA 较少出现呼吸系统不良反应, 但应警惕下呼吸道感染的发生, 因此, 需要适当的预防和及时治疗。此外, 仍需要更多高质量和长周期的 RCTs 来证实本结论。

[参考文献]

[1] ALUNNO A, GERLI R, GIACOMELLI R, *et al.* Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7915340.
 [2] PINHEIRO FA, SOUZA DC, SATO EL. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42 (12) : 2221-2228.

- [3] CARSON CW, CANNON GW, EGGER MJ, *et al.* Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate [J] . *Semin Arthritis Rheum*, 1987, 16 (3) : 186–195.
- [4] INOKUMA S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury [J] . *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10 (4) : 603–611.
- [5] FLEISCHMANN R, MYSLER E, HALL S, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy) : a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial [J] . *Lancet*, 2017, 390 (10093) : 457–468.
- [6] BURMESTER GR, BLANCO R, CHARLES-SCHOEMAN C, *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2013, 381 (9865) : 451–460.
- [7] CHEN Z, WANG X, YE S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J] . *N Engl J Med*, 2019, 381 (3) : 291–293.
- [8] GUIMARAES PO, QUIRK D, FURTADO RH, *et al.* Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia [J] . *N Engl J Med*, 2021, 385 (5) : 406–415.
- [9] SETYAWAN J, AZIMI N, STRAND V, *et al.* Reporting of thromboembolic events with JAK inhibitors: analysis of the FAERS database 2010-2019 [J] . *Drug Saf*, 2021, 44 (8) : 889–897.
- [10] VERSTOCKT B, POUILLON L, BOSSUYT P. Tofacitinib and subacute pneumonitis: don't hold your breath [J] . *J Crohns Colitis*, 2021, 15 (4) : 692–693.
- [11] GRIGOROPOULOS I, THOMAS K, CHRISTOFOROU P, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after initiation of tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: case-based review [J] . *Mediterr J Rheumatol*, 2019, 30 (3) : 167–170.
- [12] PIRKER IF, KRANE-NUBER J, ALBRICH WC, *et al.* Atypical presentation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: a case presentation [J] . *BMC Rheumatol*, 2018, 2 : 34.
- [13] SILMAN AJ. The 1987 revised American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis [J] . *Br J Rheumatol*, 1988, 27 (5) : 341–343.
- [14] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J] . *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (9) : 2569–2581.
- [15] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GOTZSCHE PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J] . *BMJ*, 2011, 343 : d5928.
- [16] TAYLOR BL, WOODFALL GE, SHEEDY KE, *et al.* Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . *Nutrients*, 2017, 9 (5) : 461.
- [17] CONAGHAN PG, OSTERGAARD M, BOWES MA, *et al.* Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques [J] . *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (6) : 1024–1033.
- [18] TANAKA Y, TAKEUCHI T, YAMANAKA H, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study [J] . *Mod Rheumatol*, 2015, 25 (4) : 514–521.
- [19] LEE EB, FLEISCHMANN R, HALL S, *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis [J] . *N Engl J Med*, 2014, 370 (25) : 2377–2386.
- [20] van VOLLENHOVEN RF, FLEISCHMANN R, COHEN S, *et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [J] . *N Engl J Med*, 2012, 367 (6) : 508–519.
- [21] KREMER JM, COHEN S, WILKINSON BE, *et al.* A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone [J] . *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (4) : 970–981.
- [22] FLEISCHMANN R, CUTOLO M, GENOVESE MC, *et al.* Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs [J] . *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (3) : 617–629.
- [23] TANAKA Y, SUZUKI M, NAKAMURA H, *et al.* Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate [J] . *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63 (8) : 1150–1158.
- [24] KREMER JM, BLOOM BJ, BREEDVELD FC, *et al.* The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase II a trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo [J] . *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (7) : 1895–1905.
- [25] van der HEIJDE D, TANAKA Y, FLEISCHMANN R, *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study [J] . *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (3) : 559–570.
- [26] KREMER J, LI ZG, HALL S, *et al.* Tofacitinib in combination with

- nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159 (4): 253–261.
- [27] PAPP KA, MENTER A, STROBER B, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167 (3): 668–677.
- [28] FLEISCHMANN R, KREMER J, CUSH J, *et al.* Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (6): 495–507.
- [29] HU L, LIU R, ZHANG L. Advance in bone destruction participated by JAK/STAT in rheumatoid arthritis and therapeutic effect of JAK/STAT inhibitors [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109095.
- [30] KHOO JK, BARNES H, KEY S, *et al.* Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (9): 2217–2225.

2024 上海国际生物技术与医药研讨会 “上海国际生物技术与医药研讨会” (BIO-FORUM) 由上海市生物医药科技发展中心主办, 得到国家科技部、国家药品监督管理局、上海市科委等有关委办的大力支持, 历经 25 年发展, 已成为国内外生物医药领域最具规模和品牌效应的国际性研讨会之一。为加强国内外研发交流与合作, 加速上海生物医药领域的创新创业与成果转移转化, 2024 上海国际生物技术与医药研讨会 (BIO-FORUM 2024) 将于 2024 年 5 月 21–23 日在上海国际会议中心举办。

本届大会将邀请约 200 位生物技术与医药领域的国内外知名学者、企业高层出席, 就虚拟药物临床试验、细胞与基因治疗、人类遗传资源与生物安全、疫苗、生殖医学、类器官、生物医学工程等专业领域内的新技术、新发展、新政策以及国际创新技术成果转化等方面开展交流、研讨和推介。

诚邀生物医药及相关领域人士参加本次研讨会, 与到会的国内外专家就有关最新监管政策与法规、创新药物研发、生物医药前沿技术等展开交流与讨论, 共同促进我国生物医药领域的创新与发展。