

Schedules of controlled substances: placement of perampanel into schedule III [J]. Fed Regist, 2013, 78 (231): 72013-72016.

- [33] 国家药监局, 公安部, 国家卫生健康委. 关于调整麻醉药品和精神药品目录的公告 [EB/OL]. (2023-04-18)[2024-01-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/gg/20230418144449182>.

html.

- [34] AKAMATSU N, KANEMOTO K, MAEHARA T. Optimal use of perampanel in the treatment of patients with epilepsy based on the clinical evidence and characteristics [J]. Brain Nerve, 2022, 74 (7): 927-937.

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0387-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.13

6 种药物预防遗传性血管性水肿急性发作有效性及安全性的网状 Meta 分析

杨明熹¹, 陈汝治², 肖子劲³, 陈一君⁴, 胡丹丹³

(1. 广州医科大学第一临床学院, 广东 广州 511436; 2. 广州医科大学第二临床学院, 广东 广州 510260; 3. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510620; 4. 广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510120)

[关键词] 血管水肿, 遗传性; 药物疗法; 网状 Meta 分析

[摘要] 目的 综合评价拉那利尤单抗 (lanadelumab)、阿伏司他 (avoralstat)、贝罗司他 (berotralstat)、加达西单抗 (garadacimab)、多尼达洛森 (donidalorsen) 和血源性 C1 酯酶抑制剂 (pdC1-INH) 6 种药物预防遗传性血管性水肿 (HAE) 急性发作的有效性及其安全性。方法 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方和维普从建库到 2024 年 1 月所有关于上述 6 种药物预防 HAE 急性发作的文献, 在 Stata 17.0 和 R 4.3.2 软件中进行网状 Meta 分析。结果 共纳入 10 项随机对照试验, HAE 患者 619 例。网状 Meta 分析结果显示, 在减少患者每 4 周 HAE 发作次数方面, 有 5 种药物与安慰剂比较有显著差异 ($P < 0.05$), 累积排序概率显示加达西单抗疗效最佳 (MD=2.59, 95%CI: 1.38~3.79); 在不良事件发生率与严重不良事件发生率方面, 所有治疗药物与安慰剂相比无显著差异 ($P > 0.05$); 累积排序概率显示拉那利尤单抗不良事件发生率最低, 多尼达洛森严重不良事件发生率最低。结论 预防 HAE 急性发作的 6 种药物中, 加达西单抗疗效最好, 拉那利尤单抗安全性较好。

[中图分类号] R392.5; R979.9

[文献标志码] A

Efficacy and safety of six drugs for preventing acute attack of hereditary angioedema: a network meta-analysis

YANG Ming-xi¹, CHEN Ru-zhi², XIAO Zi-jin³, CHEN Yi-jun⁴, HU Dan-dan³

(1. The First Clinical College of Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 511436, China; 2. The Second Clinical College of Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510260, China; 3. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510620, China; 4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510120, China)

[KEY WORDS] angioedemas, hereditary; drug therapy; network meta-analysis

[收稿日期] 2023-12-29

[接受日期] 2024-02-26

[作者简介] 杨明熹, 男, 本科在读, 主要从事免疫与过敏性疾病的研究, E-mail: ymxlcf@126.com。胡丹丹, 女, 主任医师, 博士, 主要从事儿童保健及儿童神经系统疾病的研究, E-mail: guohdd@126.com

[责任作者] 胡丹丹

[**ABSTRACT**] **AIM** To synthesize the available clinical evidence to evaluate the efficacy and safety of lanadelumab, avoralstat, berotralstat, garadacimab, donidalorsen and plasma-derived C1-esterase inhibitor for preventing the acute attack of hereditary angioedema (HAE) using network meta-analysis. **METHODS** PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang, and VIP databases were searched for randomized controlled trials that evaluated the efficacy and safety of these six drugs in the prevention of the acute attack of HAE from the establishment of the library to January 2024. A network meta-analysis (NMA) was performed by Stata 17.0 and R 4.3.2. **RESULTS** A total of 10 randomized controlled trials fulfilling the inclusion criteria were retrieved, including 619 patients. NMA showed that five kinds of drugs were superior to placebo in reducing the number of acute HAE attacks every 4 weeks ($P < 0.05$). The surface under the cumulative ranking sorting results showed that garadacimab was the most efficacious (MD=2.59, 95%CI: 1.38 to 3.79). For the comparison between placebo and these drugs, there were no significant differences in the incidence of adverse events and serious adverse events. The SUCRA indicated that lanadelumab had the lowest incidence of adverse events and donidalorsen had the lowest incidence of serious adverse events. **CONCLUSION** Garadacimab is the most effective drug of all these first-line agents used to prevent acute attacks of HAE, while lanadelumab has better safety.

遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE) 是一种常染色体显性遗传的罕见病, 系因 *SERPINC1* 基因突变导致血浆 C1 酯酶抑制剂 (C1 esterase inhibitor, C1-INH) 蛋白缺乏或功能降低引起^[1,2]。HAE 临床表现为难以预测且反复发作的皮肤黏膜血管性水肿, 累及部位常见于面部、四肢、生殖器、胃肠道及上呼吸道, 近 30% 的 HAE 患者在其一生中至少会经历一次潜在致命的喉头水肿发作, 严重者危及生命。HAE 急性发作累及胃肠道黏膜, 可表现为剧烈腹痛, 伴恶心、呕吐, 与急腹症很难鉴别, 导致部分患者接受不必要的腹部手术。流行病学调查显示, 全球范围内每一万至五万人中会有一人患有 HAE, 且在患者中, 未能得到及时诊断和恰当治疗的喉头水肿发作引发窒息的病例死亡率高达 30%~50%, 因此预防 HAE 急性发作是降低其死亡率的关键^[3-6]。近年随着对 HAE 分子病理机制的深入研究, 新型精准靶向治疗药物接连出现, 主要有拉那利尤单抗 (lanadelumab)、阿伏司他 (avoralstat)、贝罗司他 (berotralstat)、加达西单抗 (garadacimab)、多尼达洛森 (donidalorsen)、血源性 C1 酯酶抑制剂 (pdC1-INH) 等, 上述药物虽然作用靶点不同, 但均对预防 HAE 急性发作具有较好的临床疗效。本研究拟通过网状 Meta 分析对上述 6 种药物预防 HAE 急性发作的有效性与其安全性进行头对头比较, 以期遴选出预防性治疗 HAE 急性发作的最佳药物, 为临床治疗决策提供循证医学依据。

资料与方法

检索策略 首先以遗传性血管性水肿与 hereditary angioedema 为关键词, 检索 clinicaltrials.gov、WHO International Clinical Trials Registry Platform、EU Clinical

Trials Register 及 UpToDate 等临床试验注册平台与循证医学数据库并查阅相关指南, 确定目前预防性治疗 HAE 急性发作的药物种类与名称。随后将遗传性血管性水肿、拉那利尤单抗、阿伏司他、贝罗司他、加达西单抗、多尼达洛森、血源性 C1-INH、随机对照试验等作为中文检索词; 将 hereditary angioedema、lanadelumab、avoralstat、berotralstat、garadacimab、donidalorsen、pdC1-INH、randomized controlled trial 等作为英文检索词; 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库以及上述临床试验注册平台, 检索时限从建库至 2024 年 1 月。

文献纳入及排除标准

- 1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种不限。
- 2 研究对象 纳入符合 HAE 诊断标准的患者且受试者的性别、年龄、国籍、种族、病程不限。
- 3 干预措施 试验组应用拉那利尤单抗、阿伏司他、贝罗司他、加达西单抗、多尼达洛森、pdC1-INH; 对照组应用安慰剂。
- 4 结局指标 药物有效性结局指标为治疗期间每 4 周 HAE 发作次数; 药物安全性结局指标为治疗期间不良事件与严重不良事件发生率。
- 5 排除标准 (1) 综述或 Meta 分析; (2) 动物实验; (3) 非随机对照试验; (4) 治疗 HAE 急性发作的文献; (5) 无法获得数据且联系作者无果的文献。

文献筛选和数据提取 利用 EndnoteX9 软件查找并删除重复文献, 随后由两名研究者独立纳排文献、提取数据及相互核对, 若遇分歧则由两人相互讨论、解决。从研究中提取的信息包括: (1) 研究的基本信息;

(2) 患者的基线情况; (3) 对照组和试验组的干预措施; (4) 主要结局指标。

文献质量评价 根据 Cochrane 偏倚风险评估工具^[7]的各项规则与条目, 两位研究者独立评估所有纳入文献的质量, 评价内容包括: (1) 是否进行了随机化分组; (2) 是否在分组时进行了分配隐藏; (3) 是否对医患双方实施了盲法; (4) 是否对结局评估者实施了盲法; (5) 是否存在数据不完整; (6) 是否选择性地报告试验数据; (7) 是否有其他偏倚。

统计学分析 数据分析基于贝叶斯模型的网状 Meta 分析方法学, 通过 R 4.3.2 软件的 Gemtc 程序包调用 JAGS 软件在一致性模型下完成。治疗期间每 4 周 HAE 的发作次数以均数差 (mean difference, MD) 及 95% 置信区间 (CI) 表示, 不良事件发生率和严重不良事件发生率以比值比 (odds ratio, OR) 及 95% CI 表示。用 JAGS 软件绘制 Brooks-Gelman-Rubin 诊断图判断模型收敛情况。网状 Meta 结局指标的全局不一致性检验则分别在不一致性模型和一致性模型下计算误差信息准则 (DIC) 并进行比较。网络关系图和各个结局指标的累积排序概率图下面积值 (SUCRA) 通过 STATA 17.0 软件获得。在 JAGS 软件中计算 I^2 评价模型的异质性并设置 $I^2=50%$ 为临界值, 若 $I^2>50%$, 则表明异质性较大, 需通过敏感性分析探究异质性来源。发表偏倚的检验则通过绘制漏斗图进行^[8,9]。

结 果

文献筛选结果 检索得到相关文献 433 篇, 去重后得到 298 篇。最后得到 10 篇符合纳排标准的文献^[10-19]。具体检索流程图见图 1。

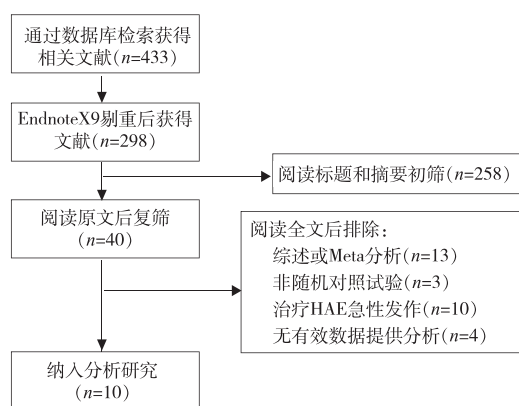


图 1 文献筛选流程图 HAE: 遗传性血管性水肿

纳入文献的特征与质量评价 纳入的 10 项研究均为随机双盲试验, 其中 5 项研究报告了分配隐藏的方法, 9 项研究对失访退出情况进行了说明或进行了意向性

分析。各研究随机化、实施偏倚、报告偏倚均为低风险, 其他偏倚来源不明。详细的文献偏倚风险结果见表 1。

表 1 纳入研究的偏倚风险评估结果

研究	分配隐藏	测量偏倚	随访偏倚	其他偏倚
BANERJI 2017 ^[10]	Unclear	Unclear	Low	Unclear
BANERJI 2018 ^[11]	Low	Low	Low	Unclear
RIEDL 2018 ^[12]	Unclear	Low	Low	Unclear
AYGOREN-PURSUN 2018 ^[13]	Unclear	Low	Low	Unclear
ZURAW 2021 ^[14]	Low	Unclear	Low	Unclear
OHSAWA 2021 ^[15]	Low	Low	Low	Unclear
CRAIG 2023 ^[16]	Low	Low	Low	Unclear
CRAIG 2022 ^[17]	Low	Unclear	Low	Unclear
FIJEN 2022 ^[18]	Unclear	Low	Low	Unclear
ZURAW 2010 ^[19]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear

Low: 低偏倚风险, Unclear: 偏倚风险未明

纳入研究的基本信息 在纳入的 10 项研究中, 拉那利尤单抗 2 项^[10,11], 阿伏司他 1 项^[12], 贝罗司他 3 项^[13-15], 加达西单抗 2 项^[16,17], 多尼达洛森 1 项^[18], pdC1-INH 1 项^[19], 患者共计 619 例, 10 项研究结果发表年份从 2010 年至 2023 年。各研究中试验组与对照组的各项基线数据如年龄、性别比例等均均衡可比, 基本信息见表 2。

有效性指标 10 项研究均报道了治疗期间每 4 周 HAE 发作次数, 网状图见图 2A, Brooks-Gelman-Rubin 诊断图提示模型收敛程度正常。每 4 周 HAE 发作次数指标在一致性模型下 DIC 值为 40.04, 在不一致性模型下 DIC 值为 40.09。该指标在两种模型中 DIC 值的差值小于 5, 提示指标一致性良好, 故采用一致性模型进行分析。在一致性模型中检验其异质性, I^2 为 7%, 提示异质性较小, 故无需进行敏感性分析。

与安慰剂相比, 使用加达西单抗 (MD=2.59, 95%CI: 1.38~3.79)、pdC1-INH (MD=2.13, 95%CI: 0.44~3.82)、多尼达洛森 (MD=1.98, 95%CI: 0.13~3.83)、拉那利尤单抗 (MD=1.39, 95%CI: 0.39~2.40) 以及贝罗司他 (MD=1.35, 95%CI: 0.45~2.25) 治疗期间均能显著降低每 4 周 HAE 发作次数 ($P<0.05$); 各治疗药物之间进行对比, 显示加达西单抗与阿伏司他 (MD=2.76, 95%CI: 0.93~4.58)、pdC1-INH 与阿伏司他之间存在显著差异 (MD=2.30, 95%CI: 0.12~4.48); 其余各干预措施之间两两比较均无显著差异 ($P>0.05$), 见图 3A。概率排序结果显示, 在降低每 4 周 HAE 发病次数方面, 疗效从高到低排序 (SUCRA 值): 加达西单抗 (87.2) > pdC1-INH (73.6) > 多尼达洛森 (69.0) > 拉那利尤单抗 (51.1) > 贝罗司他 (49.7) > 安慰剂 (10.5) >

表 2 纳入文献基本信息

研究	组别	例数	年龄 / 岁	性别 (男 / 女) / 例	基线发作次数 / 次 · 年 ⁻¹	干预措施	干预方法	疗程 / 周
BANERJI 2017 ^[10]	对照	13	41.2 ± 13.7	6/7	22.7 ± 35.9	安慰剂	皮下注射	18
	试验	16	38.2 ± 13.2	6/10	28.8 ± 33.8	拉那利尤单抗	皮下注射	18
BANERJI 2018 ^[11]	对照	41	40.1 ± 16.8	7/34	48.0 ± 39.6	安慰剂	皮下注射	26
	试验	84	41.1 ± 13.3	30/54	41.6 ± 26.5	拉那利尤单抗	皮下注射	26
RIEDL 2018 ^[12]	对照	36	42.1 ± 12.5	10/26	NA	安慰剂	口服	12
	试验	74	40.8 ± 13.8	15/59	NA	阿伏司他	口服	12
AYGOREN-PURSUN 2018 ^[13]	对照	23	46.6 ± 10.9	10/13	45.2 ± 23.4	安慰剂	口服	4
	试验	54	43.1 ± 13.3	20/34	47.5 ± 20.4	贝罗司他	口服	4
ZURAW 2021 ^[14]	对照	40	44.5 ± 14.1	13/27	34.9 ± 13.4	安慰剂	口服	24
	试验	81	40.2 ± 15.8	28/53	36.2 ± 17.4	贝罗司他	口服	24
OHSAWA 2021 ^[15]	对照	6	42.3 ± 13.5	1/5	30.0 ± 18.0	安慰剂	口服	24
	试验	13	41.9 ± 12.7	2/11	26.2 ± 14.0	贝罗司他	口服	24
CRAIG 2023 ^[16]	对照	25	37.8 ± 12.8	11/14	37.2 ± 17.2	安慰剂	皮下注射	24
	试验	39	43.3 ± 17.5	15/24	34.4 ± 13.6	加达西单抗	皮下注射	24
CRAIG 2022 ^[17]	对照	8	44.0 ± 18.9	4/4	NA	安慰剂	皮下注射	12
	试验	24	38.4 ± 13.5	10/14	NA	加达西单抗	皮下注射	12
FIJEN 2022 ^[18]	对照	6	40.0 ± 13.8	2/4	25.3 ± 22.9	安慰剂	皮下注射	17
	试验	14	37.8 ± 14.4	5/9	23.1 ± 16.2	多尼达洛森	皮下注射	17
ZURAW 2010 ^[19]	对照 ^a	11	34.5 ± 14.8	0/11	NA	安慰剂	静脉注射	12
	试验 ^a	11	41.7 ± 19.3	2/9	NA	pdC1-INH	静脉注射	12

NA: 数据未获得, a: 该研究设计为交叉对照试验

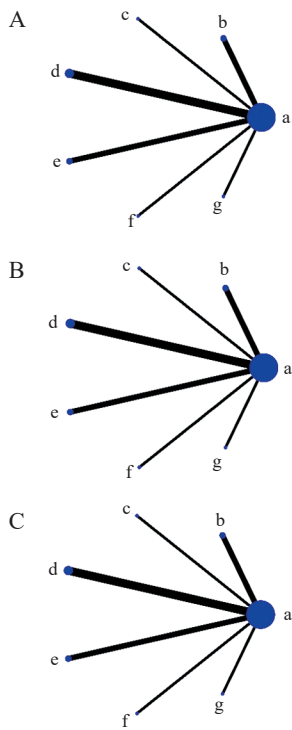


图 2 纳入研究的 3 项结局指标的网状证据图 A: 每 4 周遗传性血管性水肿发作次数, B: 不良事件发生率, C: 严重不良事件发生率, a: 安慰剂, b: 拉那利尤单抗, c: 阿伏司他, d: 贝罗司他, e: 加达西单抗, f: 多尼达洛森, g: pdC1-INH。每个端点代表一种干预措施, 其直径的大小代表该干预组的总例数; 两个端点之间的线段代表此两种干预措施之间存在直接头对头比较, 直线的粗细代表两者直接头对头比较研究的数量

阿伏司他 (8.8)。

安全性指标 10 项研究均报道了治疗期间不良事件与严重不良事件发生率, 网状图见图 2B、2C。Brooks-

Gelman-Rubin 诊断图显示收敛程度满意。不良事件发生率在一致性模型下 DIC 值为 35.73, 在不一致性模型下 DIC 值为 35.61; 严重不良事件发生率在一致性模型下 DIC 值为 25.27, 在不一致性模型下 DIC 值为 25.08。上述 2 个指标在两种模型中 DIC 值的差值均小于 5, 提示一致性良好, 故采用一致性模型进行分析。在一致性模型中检验上述 2 个指标的异质性, I^2 均小于 1%, 提示异质性较小, 故无需进行敏感性分析。

与安慰剂比较, 各治疗药物不良事件发生率无显著差异; 各治疗药物之间进行比较, 拉那利尤单抗不良事件发生率显著低于贝罗司他 (OR=7.03, 95%CI: 1.05~47.15), 其余各治疗药物之间不良事件发生率无显著差异, 见图 3B。概率排序结果显示, 安全性从高到低排序 (SUCRA 值): 拉那利尤单抗 (81.3) > 多尼达洛森 (64.1) > 加达西单抗 (57.8) > pdC1-INH (46.9) > 安慰剂 (43.8) > 阿伏司他 (43.0) > 贝罗司他 (13.2)。

与安慰剂比较, 各治疗药物严重不良事件发生率无显著差异; 各治疗药物之间进行对比, 严重不良事件发生率均无显著差异, 见图 3C。概率排序结果显示, 安全性从高到低排序 (SUCRA 值): 多尼达洛森 (65.4) > 阿伏司他 (59.2) > 安慰剂 (52.2) > pdC1-INH (52.1) > 加达西单抗 (50.0) > 拉那利尤单抗 (38.4) > 贝罗司他 (32.7)。

发表偏倚分析 治疗期间每 4 周 HAE 发作次数、不良事件发生率及严重不良事件发生率所绘制的漏斗图

A	加达西单抗						
	0.46 (-1.62,2.53)	pdC1-INH					
	0.61 (-1.60,2.81)	0.15 (-2.36,2.66)	多尼达洛森				
	1.19 (-0.37,2.76)	0.74 (-1.23,2.71)	0.59 (-1.52,2.69)	拉那利尤单抗			
	1.23 (-0.28,2.75)	0.78 (-1.14,2.70)	0.63 (-1.43,2.69)	0.04 (-1.31,1.39)	贝罗司他		
	2.59 (1.38,3.79)	2.13 (0.44,3.82)	1.98 (0.13,3.83)	1.39 (0.39,2.40)	1.35 (0.45,2.25)	安慰剂	
2.76 (0.93,4.58)	2.30 (0.12,4.48)	2.15 (-0.15,4.45)	1.56 (-0.13,3.26)	1.52 (-0.12,3.16)	0.17 (-1.20,1.54)	阿伏司他	
B	拉那利尤单抗						
	1.51 (0.07,34.60)	多尼达洛森					
	2.11 (0.27,16.44)	1.40 (0.07,29.05)	加达西单抗				
	2.88 (0.21,38.94)	1.90 (0.06,58.74)	1.36 (0.11,16.37)	pdC1-INH			
	3.02 (0.64,14.30)	2.00 (0.13,30.30)	1.43 (0.37,5.50)	1.05 (0.13,8.49)	安慰剂		
	3.12 (0.30,32.30)	2.06 (0.08,52.19)	1.47 (0.16,13.39)	1.08 (0.07,16.51)	1.03 (0.18,5.92)	阿伏司他	
7.03 (1.05,47.15)	4.65 (0.25,87.18)	3.33 (0.58,18.93)	2.44 (0.23,25.87)	2.33 (0.78,6.96)	2.26 (0.29,17.74)	贝罗司他	
C	多尼达洛森						
	1.78 (0.02,130.33)	阿伏司他					
	2.23 (0.04,125.21)	1.25 (0.28,5.57)	安慰剂				
	2.06 (0.01,583.37)	1.16 (0.02,79.52)	0.92 (0.02,48.33)	pdC1-INH			
	2.22 (0.02,256.28)	1.25 (0.07,23.25)	0.99 (0.08,12.32)	1.08 (0.01,117.71)	加达西单抗		
	3.24 (0.04,266.91)	1.82 (0.18,18.85)	1.45 (0.24,8.78)	1.58 (0.02,122.05)	1.46 (0.07,32.21)	拉那利尤单抗	
3.68 (0.05,253.44)	2.07 (0.29,14.94)	1.65 (0.45,6.04)	1.79 (0.03,115.58)	1.66 (0.10,28.16)	1.14 (0.12,10.45)	贝罗司他	

图 3 各治疗药物两两比较倒三角图 A: 每 4 周遗传性血管性水肿发作次数, B: 不良事件发生率, C: 严重不良事件发生率

显示, 大部分研究散点位于漏斗图上方且均匀分布于无效线两侧, 提示无明显发表偏倚, 见图 4。

讨论

HAE 的系统性治疗经历了激素治疗、化学药物治疗以及 C1-INH 替代治疗的转变。近年随着对 HAE 分子发病机制的深入研究, 新型靶向生物制剂以及小分子药物不断研发上市, 药物临床试验结果显示这些药物明显改善了 HAE 患者的预后, 大多数 HAE 患者可实现长期临床缓解的目标。多项 RCT 发现各类新型靶向生物制剂以及小分子药物在预防 HAE 急性发作中显示出良好的有效性与安全性, 但不同新型靶向生物制剂以及小分子药物之间的疗效及安全性差异仍然缺乏头对头比较。WATT 等^[20]首次对拉那利尤单抗、贝罗司他及 pdC1-INH 预防 HAE 急性发作的有效性展开了 Meta 分析, 结果发现拉那利尤单抗在减少患者每 4 周 HAE 发作次数方面较贝罗司他和 pdC1-INH 有更显著的优势, 但是该 Meta 分析没有对上述 3 种药物的安全性进行讨论。此外, 该研究并未纳入近年来新研发上市的新型小分子药物 (如多尼达洛森) 以及生物制剂 (如加达西单抗)。本研究全面纳入 6 种预防 HAE 急性发作的药物, 通过网状 Meta 分析对其有效性及安全性进行比较。

在减少 HAE 每 4 周发作次数方面, 相比于安慰剂, 使用加达西单抗、pdC1-INH、多尼达洛森、拉那利尤单抗以及贝罗司他均能显著降低发作次数且使用加达西单抗效果可能最佳, 推测可能因加达西单抗能直接靶向作用于 HAE 发病机制的上游环节, 即抑制激活的凝血因子 XII (F VII a) 的活性有关^[21, 22]; 而其他药物均作用于发病机制的中下游环节。与加达西

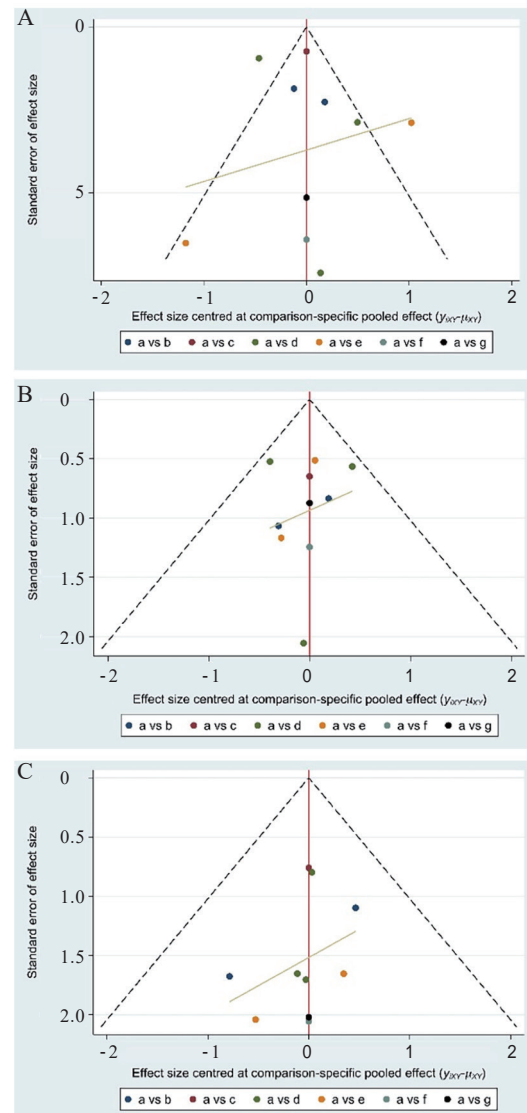


图 4 各项指标比较 - 校正漏斗图 A: 治疗期间每 4 周遗传性血管性水肿发作次数, B: 不良事件发生率, C: 严重不良事件发生率, a: 安慰剂, b: 拉那利尤单抗, c: 阿伏司他, d: 贝罗司他, e: 加达西单抗, f: 多尼达洛森, g: pdC1-INH。

单抗和 pdC1-INH 相比, 阿伏司他预防 HAE 急性发作的疗效较差, 推测可能与阿伏司他半衰期较短、口服后体内生物利用度较差且容易受到食物效应的影响有关^[12]。

在药物的安全性方面, 上述 6 种药物相较于安慰剂在不良事件发生率上并无显著差异。其中拉那利尤单抗不良事件发生率最低, 贝罗司他不良事件发生率最高且两者间存在显著差异。在严重不良事件发生率方面, 上述 6 种药物相较于安慰剂并无显著差异, 概率排序结果显示多尼达洛森引发严重不良事件的概率最低, 贝罗司他最高。不同药物的安全性具有差异, 可能与药物的结构、靶点、药动学、药效学不同有关。例如拉那利尤单抗本质上是一种使用噬菌体展示技术制备的全人源性 IgG1 单克隆抗体, 主要作用靶点为血浆激肽释放酶, 其在化学结构上模仿了血浆激肽释放酶天然底物 HMWK 中存在的 P3 脯氨酸和 P1 精氨酸, 可能具有较低的抗原性; 拉那利尤单抗在动物实验中表现出良好的抑制常数 [$K_i = (120 \pm 5) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$], 说明其能较为特异地抑制血浆激肽释放酶活性而不干扰血浆中其他结构相似的丝氨酸蛋白酶的功能^[23,24]。贝罗司他在安全性方面较差, 可能是相较于其他药物, 其 K_i 较大 ($440 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 提示其在抑制缓激肽活性的同时, 可能会抑制结构相近蛋白质的生理功能; 此外, 临床研究还发现患者的体重对贝罗司他的清除率影响较大^[25,26]。

本研究尚存在局限性: 基于 HAE 罕见病的特点, 纳入的 RCT 较少, 样本量较小, 导致数据的可靠性减弱; 同时由于纳入的文献较少以及原始文献提供的数据有限, 未能按年龄、性别、基线发病情况等进行亚组分析。综上所述, 结合药物有效性及安全性, 本研究的结果支持加达西单抗和拉那利尤单抗为预防 HAE 急性发作的一线药物, 但该结论有待更多的高质量 RCT 进行证实与评估。

[参考文献]

- [1] SINNATHAMBY ES, ISSA PP, ROBERTS L, *et al.* Hereditary angioedema: diagnosis, clinical implications, and pathophysiology [J]. *Adv Ther*, 2023, 40 (3): 814–827.
- [2] 安庆, 李承新. 遗传性血管性水肿的治疗进展 [J]. *国际皮肤性病学期刊*, 2011, 37 (4): 234–237.
- [3] NIETO S, MADRIGAL I, CONTRERAS F, *et al.* Real-world experience of hereditary angioedema (HAE) in Mexico: a mixed-methods approach to describe epidemiology, diagnosis, and treatment patterns [J]. *World Allergy Organ J*, 2023, 16 (9): 100812.
- [4] 管志伟, 李钦峰. 遗传性血管性水肿防治进展 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2021, 20 (4): 424–426.
- [5] XU YY, JIANG Y, ZHI YX, *et al.* Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations [J]. *Eur J Dermatol*, 2013, 23 (4): 500–504.
- [6] 徐迎阳, 支玉香. 遗传性血管性水肿治疗 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6 (3): 228–231.
- [7] 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.
- [8] DIAS S, SUTTON AJ, ADES AE, *et al.* Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Med Decis Making*, 2013, 33 (5): 607–617.
- [9] 钟红, 孔文强, 邱洪波, *等.* PD-1 抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期 NSCLC 有效性及安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42 (6): 411–416. ZHONG H, KONG WQ, QIU HB, *et al.* Comparative efficacy and safety of PD-1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced non-small cell cancer: a network meta-analysis [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2023, 42 (6): 411–416.
- [10] BANERJI A, BUSSE P, SHENNAK M, *et al.* Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (8): 717–728.
- [11] BANERJI A, RIEDL MA, BERNSTEIN JA, *et al.* Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (20): 2108–2121.
- [12] RIEDL MA, AYGOREN-PURSUN E, BAKER J, *et al.* Evaluation of avoralstat, an oral kallikrein inhibitor, in a phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: the OPuS-2 study [J]. *Allergy*, 2018, 73 (9): 1871–1880.
- [13] AYGOREN-PURSUN E, BYGUM A, GRIVICHEVA-PANOVSKA V, *et al.* Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (4): 352–362.
- [14] ZURAW B, LUMRY WR, JOHNSTON DT, *et al.* Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148 (1): 164–172.
- [15] OHSAWA I, HONDA D, SUZUKI Y, *et al.* Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: a phase 3 randomized trial [J]. *Allergy*, 2021, 76 (6): 1789–1799.
- [16] CRAIG TJ, RESHEF A, LI HH, *et al.* Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023,

- 401 (10382) : 1079–1090.
- [17] CRAIG T, MAGERL M, LEVY DS, *et al.* Prophylactic use of an anti-activated factor XIII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J] . *Lancet*, 2022, 399 (10328) : 945–955.
- [18] FIJEN LM, RIEDL MA, BORDONE L, *et al.* Inhibition of prekallikrein for hereditary angioedema [J] . *N Engl J Med*, 2022, 386 (11) : 1026–1033.
- [19] ZURAW BL, BUSSE PJ, WHITE M, *et al.* Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema [J] . *N Engl J Med*, 2010, 363 (6) : 513–522.
- [20] WATT M, MALMENAS M, ROMANUS D, *et al.* Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema [J] . *J Comp Eff Res*, 2023, 12 (6) : e220188.
- [21] DAVOINE C, BOUCKAERT C, FILLET M, *et al.* Factor XIII / XIII a inhibitors: their discovery, development, and potential indications [J] . *Eur J Med Chem*, 2020, 208 : 112753.
- [22] OW SY, KAPP EA, TOMASETIG V, *et al.* HDX-MS study on garadacimab binding to activated FXIII reveals potential binding interfaces through differential solvent exposure [J] . *MAbs*, 2023, 15 (1) : 2163459.
- [23] KENNISTON JA, FAUCETTE RR, MARTIK D, *et al.* Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody [J] . *J Biol Chem*, 2014, 289 (34) : 23596–23608.
- [24] BOVA M, VALERIEVA A, WU MA, *et al.* Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE) : design, development and place in therapy [J] . *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3635–3646.
- [25] LEE A. Berotralstat: first approval [J] . *Drugs*, 2021, 81 (3) : 405–409.
- [26] MATHIS A, SALE M, CORNPROPST M, *et al.* Population pharmacokinetic modeling and simulations of berotralstat for prophylactic treatment of attacks of hereditary angioedema [J] . *Clin Transl Sci*, 2022, 15 (4) : 1027–1035.

《中国新药与临床杂志》2024 年征订 《中国新药与临床杂志》(原名《新药与临床》)由中国药学会和上海市食品药品监督管理局科技情报研究所共同主办,为全国性医药学术期刊、统计源期刊,连续 10 版被确认为全国中文核心期刊(药学)。连续 3 次获中国科学技术协会“精品科技期刊工程”项目资助。荣获首届国家期刊奖、第 2 届国家期刊奖提名奖,分别荣获第 2 届全国、中国科协、上海市优秀科技期刊一等奖。

《中国新药与临床杂志》报道国内外新药,着重报道新药的临床研究、合理用药和不良反应。适用于医师、药师、医药教学和科研人员等阅读和参考。《中国新药与临床杂志》具有新药密切结合临床的特色,强调实用性,强调新药的临床应用,以提高医务人员的药物治疗水平,博得全国医师、药师等的好评。

《中国新药与临床杂志》1982 年创刊,月刊,每月 25 日出版。向国内外公开发行人,欢迎向当地邮局订阅。定价 15.00 元,全年 180.00 元。邮发代号:4-347。国外发行:中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱)。国外代号:M5892。编辑部地址:上海市愚园路 532 弄 50 号 211 室。邮政编码:200040。网址为 <https://publish.cnki.net/xyyl>。电话:021-64511836。E-mail:xyylc_tougao@126.com。