

## 基于 ClinicalTrials.gov 的强直性脊柱炎临床试验注册特点研究

白丽娜<sup>1</sup>, 苗华丽<sup>2</sup>, 李婉玲<sup>3</sup>, 苏闫兵<sup>4</sup>, 范秀英<sup>5</sup>, 张莉芸<sup>5</sup>

(山西医科大学第三医院, 山西白求恩医院, 山西医学科学院, 同济山西医院 1 风湿免疫科 2 护理部, 太原 030032; 3 华中科技大学同济医学院同济医院综合医疗科, 武汉 430033; 山西医科大学第三医院, 山西白求恩医院, 山西医学科学院, 同济山西医院 4 科研部, 5 药物临床试验机构办公室, 太原 030032)

**[摘要]** **目的:**分析截至2022年12月31日的所有强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的临床试验,旨在为AS药物治疗相关的临床研究提供信息参考。**方法:**检索ClinicalTrials.gov数据库,对检索到的试验项目进行分析。**结果:**AS临床试验共有392项,全球有59个国家/地区参与,数量排名前3的是美国、中国和德国。临床试验主要目的是治疗(187项),其次是预防(9项)。近2/3的临床试验排除了儿童,97%的临床试验不受性别限制。大多数临床试验设计为随机化、平行分配且非盲。干预性试验中生物制剂数量最多(201项),其次是化学制剂(65项),少量试验(3项)也研究了干细胞的疗效。**结论:**AS在ClinicalTrials.gov上注册的大部分临床试验都是基于治疗目的随机、平行分配、不设盲的干预性试验,参与国家及申办机构均以美国居多,基金支持以医药企业为主。同时,针对不同靶点的新型生物制剂逐渐成为主流,为AS的治疗带来新机遇。

**[关键词]** 强直性脊柱炎; ClinicalTrials.gov; 试验注册; 药物研究; 生物制剂

**[中图分类号]** R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2284-09

## Analysis of clinical trials registration for ankylosing spondylitis based on data on the web of ClinicalTrials.gov

BAI Li-na<sup>1</sup>, MIAO Hua-li<sup>2</sup>, LI Wan-ling<sup>3</sup>, SU Yan-bing<sup>4</sup>, FAN Xiu-ying<sup>5</sup>, ZHANG Li-yun<sup>5</sup>

(1 Department of Rheumatology and Immunology, 2 Nursing Department, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China; 3 General Medical Department, Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China; 4 Science and Research Department, 5 Drug Clinical Trial Institution, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze all clinical trials of ankylosing spondylitis (AS) up to December 31, 2022, so as to provide information reference for clinical studies related to AS drug treatment. **Methods:** The website ClinicalTrials.gov was searched, then the items of the retrieved trials were described and analyzed. **Results:** There were 392 clinical trials of AS, with 59 countries/regions participating in the world, and the top three were the United States, China, and Germany. The primary objective of the trials was treatment ( $n = 187$ ), followed by prevention ( $n = 9$ ). Nearly two-thirds of the trials excluded children, and 97% of the trials were not gender restricted. Most studies were designed to be randomized, parallel-assigned, and unblinded. The largest number of interventional

**[作者简介]** 白丽娜,女,硕士研究生,主管护师,主要从事风湿免疫性疾病的慢病管理。E-mail:1185063267@qq.com。

**[通讯作者]** 张莉芸,女,博士研究生,主任医师,主要从事风湿免疫疾病的基础和临床研究。E-mail:1315710223@qq.com。

trials involved biological agents ( $n = 201$ ), followed by chemical agents ( $n = 65$ ), and a small number of trials ( $n = 3$ ) also investigated the therapeutic effects of stem cells. **Conclusion:** Most of the clinical trials of AS registered on ClinicalTrials.gov are randomized, parallel-assigned, unblinded interventional trials based on therapeutic purposes. The participating countries and sponsors are mostly in the United States, and a majority of the trials are funded by pharmaceutical companies. At the same time, new biological agents targeting different targets have gradually become the mainstream, bringing new opportunities for the treatment of AS.

[Key words] ankylosing spondylitis; ClinicalTrials.gov; trial registration; drug research; biological agents

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以免疫介导的慢性炎症性疾病,是脊柱关节炎常见的一种类型,全球患病率为0.1%~0.4%<sup>[1-2]</sup>,中国大陆为0.29%,且男性是女性的2.8倍<sup>[3]</sup>。AS病变主要侵犯脊柱及骶髋关节,引起慢性腰背痛、僵硬,甚至可发生脊柱畸形和关节强直,严重影响患者生活质量<sup>[4]</sup>。AS的发病机制涉及宿主的遗传背景、肠道微生物失调和环境创伤等多因素之间复杂的相互作用<sup>[5]</sup>。近年来,随着国内外学者对AS研究的逐渐深入,有研究发现有关AS发病机制的数据支持CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞异常分化和3型免疫反应加剧的关键作用<sup>[5]</sup>。这一认识促进了白细胞介素(interleukin, IL)-17抑制剂和Janus激酶(Janus-activated kinase, JAK)抑制剂在AS治疗中超越肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制作用的发展<sup>[6-7]</sup>。目前尚无针对该类自身免疫性疾病的治愈方法,而临床缓解已成为现实的目标,主要依靠改变病情的抗风湿药物(DMARDs),但长期使用仍有许多局限性,例如感染和肿瘤的风险增高。

长期以来,随机、双盲、安慰剂对照的临床试验一直被认为是评价药物有效性试验设计中的“金标准”<sup>[8]</sup>,在AS中也是如此。目前关于现有AS临床试验现状的数据整合较少,即试验是否为随机、盲法,试验中研究的药物以及它们的趋势。本研究基于ClinicalTrials.gov平台的数据信息,检索AS的药物临床试验,运用文献计量学方法分析其研究设计、基金支持机制、药物种类、结果评价指标等,旨在为AS药物治疗相关的临床研究提供参考。

## 材料与方法

### 1 数据来源

美国临床试验注册平台(ClinicalTrials.gov)是由美国国立卫生研究院(NIH)的国家医学图书馆(NLM)维护<sup>[9]</sup>,为全球临床试验注册研究数量最

大、区域最广的平台。国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)要求从2005年起ICMJE成员杂志只发表已在公共临床试验注册机构注册的临床试验结果。2007年,美国FDA扩大了ClinicalTrials.gov的权限,涵盖了几乎所有非I期药物临床研究和器械临床试验的注册<sup>[10]</sup>。此后,还有法规要求研究发起人报告临床试验的主要研究设计特点、基本结果及不良事件等<sup>[11]</sup>,这些政策推动了该平台进入新的发展高潮。截至2022年10月,已有42万余项临床试验在该平台注册,涉及50个州和221个国家。

### 2 数据筛选

本研究以ClinicalTrials.gov为资料检索来源,检索方式采用高级检索(Advanced Search),“Condition or disease”中输入检索词“Ankylosing Spondylitis”或“Spondylarthritis, Ankylosing”,“Study Start”选择建库以来至2022年12月31日。对所有检索到的临床试验都进行评估,以确定治疗试验的记录。本研究纳入了干预性研究和观察性研究,对研究类型、研究结果、研究分期及受试者信息均没有限制。

### 3 数据提取

从ClinicalTrials.gov网站检索到的临床试验相关条目以Tab-separated values格式下载并运用Microsoft Office Excel 2019进行数据合并,最终提取到了以下信息:注册号、试验题目、注册状态、研究结果、主要适应证、干预措施、结局指标、来源机构、试验分期、受试者数量、受试者性别、年龄、基金资助来源、研究设计、注册日期、注册地域等相关信息。

### 4 数据分析

文献计量学是一种文献分析方法,从定量和定性的角度分析一个特定研究领域的出版物的输出和现状。本研究运用文献计量学方法进行描述和分析,使用软件有OriginPro 2021, VOS viewer, Microsoft Office Excel 2019。

OriginPro 2021(版本 9.8.0.200)是一款数据和科学图形的数值分析软件,本文中用于分析年度趋势、一般注册特点、研究设计等。VOS viewer(版本 1.6.18)是一个文献计量分析软件,通常用于构建协作、共引用和共现分析<sup>[12]</sup>。本文应用该软件进行国家合作分析,节点大小表示临床试验中出现该国家的次数,而线表示它们之间的链接。节点越大,该国家出现的次数越多,而线越粗,2个节点之间的合作越强。另外,本文还用 Microsoft Office Excel 2019 进行数据的管理。

## 结 果

### 1 注册数量及年度趋势

截至 2022 年 12 月 31 日,全球共有 392 项 AS 相关的临床试验在 ClinicalTrials.gov 平台注册,见图 1。1995 年开始有 AS 临床试验注册,最初几年注册数量都较少,年注册数量 1~2 项。2002 年后有很大提高,2008 年之后进入增长高峰,且 AS 的大部分试验( $n=303,81.23%$ )都是在此之后进行的,年平均注册量约为 21 项。

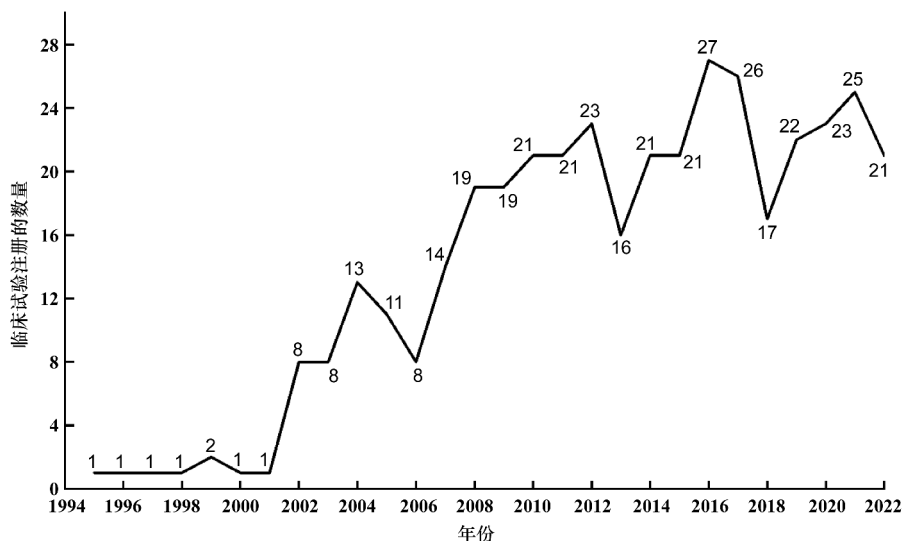


图 1 AS 临床试验注册数量年度趋势

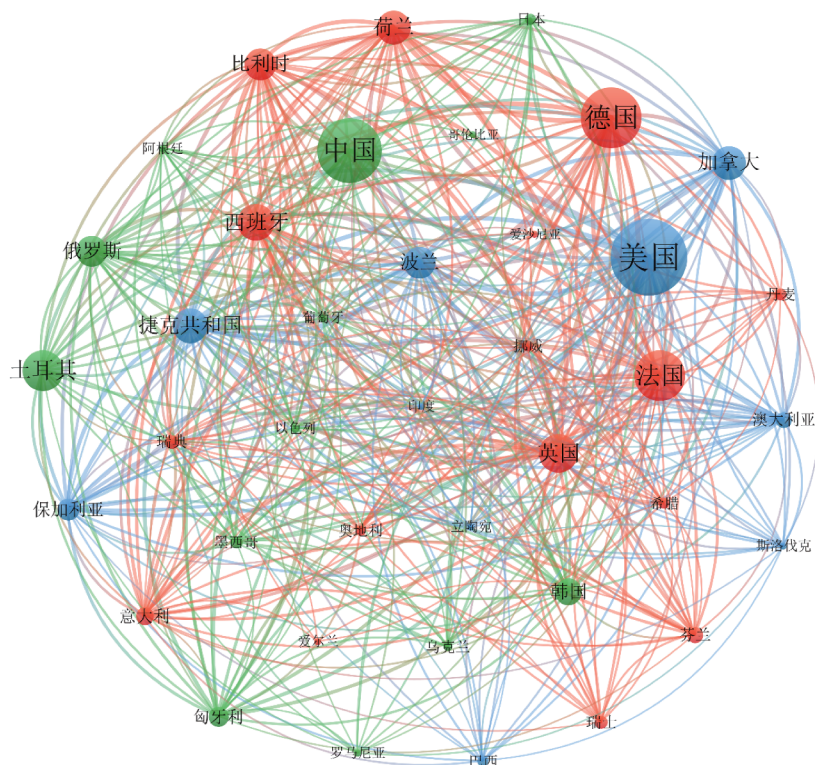
### 2 国家/地区分布情况

根据选定的 392 项临床试验注册的地址信息,对参与 324 项临床试验的国家/地区进行统计描述(其中 68 项临床试验缺失地址信息),全球有 59 个国家/地区参与,表 1 列举了参与临床试验数量排名前 10 的国家,参与最多的是美国( $n=75$ ),其次是中国( $n=65$ )、德国( $n=59$ )、法国( $n=53$ )、土耳其( $n=45$ )。来自美国和中国的临床试验数量几乎占一半( $n=136,44.9%$ )。单中心临床试验最多的是中国( $n=48$ ),其次是美国( $n=37$ )、土耳其( $n=31$ )。我们根据 $\geq 1$ 个的临床试验数量对 59 个国家进行了过滤和可视化,并根据每个国家的临床试验数量和合作关系构建了一个协作网络(见图 2)。值得注意的是,在不同的国家之间有很多积极合作,例如中国与美国、德国、法国和捷克共和国有密切的合作;美国与德国、波兰、加拿大和捷克共和国

都有积极合作。

表 1 AS 临床试验数量排名前 10 的国家/地区分布情况

排名	国家/地区	数量	单中心 临床试验	多中心 临床试验
1	美国	75	37	38
2	中国	65	48	17
3	德国	59	20	39
4	法国	53	24	29
5	土耳其	45	31	14
6	英国	38	6	32
7	西班牙	36	3	33
8	捷克共和国	34	1	33
9	加拿大	33	7	26
10	荷兰	33	2	31



节点大小表示国家出现的数量,连线的粗细表示合作的强度  
图2 AS 临床试验所有参与国家/地区的分布可视化图

### 3 申办机构

全球共有 352 家申办机构注册开展 AS 临床试验,根据临床试验数量排名前 10 的机构见表 2,其中美国有 5 家,德国 2 家,瑞士、比利时和中国各有

1 家。在这前 10 的机构中 8 家属于医药公司,而只有德国柏林的夏里特医科大学和中国的中山大学属于医学院校及其附属医院。

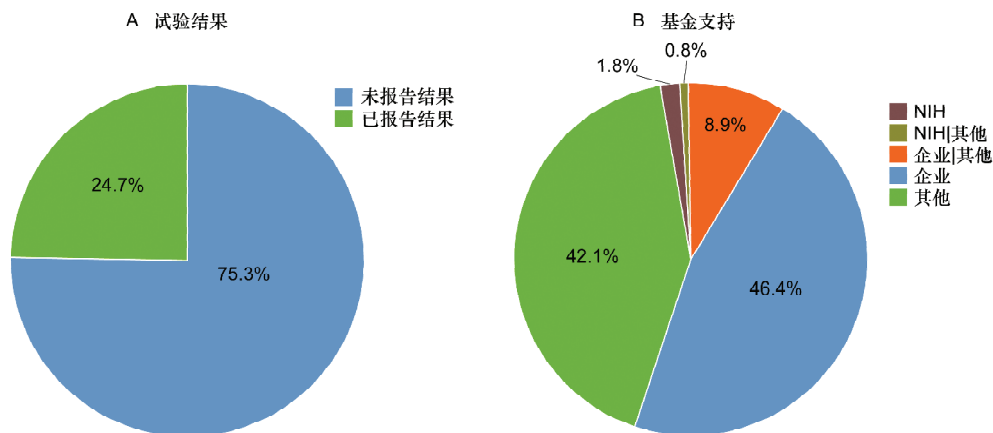
表 2 AS 临床试验数量排名前 10 的申办机构

申办机构英文名称	申办机构中文名称	数量	国家
Abbvie	艾伯维公司	29	美国
Pfizer	辉瑞公司	24	美国
Novartis	诺华公司	19	瑞士
Wyeth	惠氏公司	16	美国
UCB Pharma	优时比公司	15	比利时
Merck Sharp & Dohme llc	默沙东公司	14	德国
Charite University, Berlin, Germany	柏林夏里特医科大学	13	德国
Abbott	雅培公司	11	美国
Sun Yat-sen University	中山大学	10	中国
Janssen	杨森公司	9	美国

### 4 资助经费来源情况

AS 临床试验中绝大多数的临床试验是由医药公司发起的,同时,图 3 显示医药公司也是最主要的基金支持者( $n = 182, 46.4\%$ ),受到其他基金支持

的临床试验有 165 个,NIH 支持的有 7 个。然而,只有 97 项临床试验报告了结局,只占 24.7%,有 295 项(75.3%)并未在 ClinicalTrials.gov 网站上报告结局。



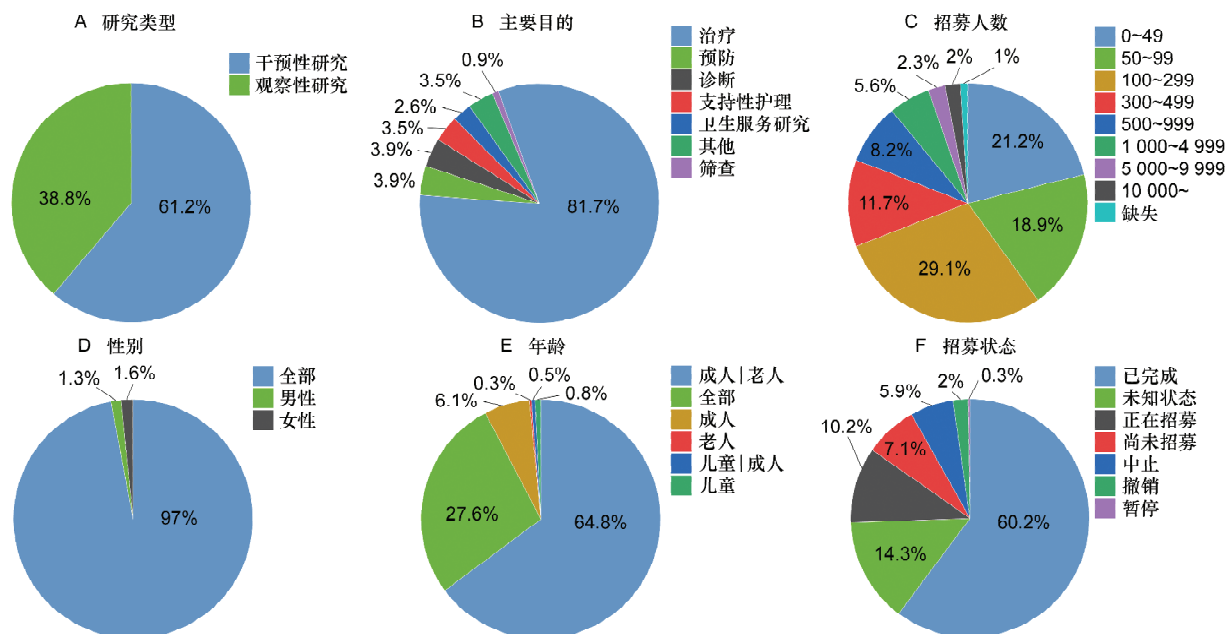
基金支持中，“其他”表示个人、学校及社区组织等

图3 AS 临床试验资助经费来源情况

### 5 一般注册特点

在 AS 的 392 项临床试验中,图 4 显示了一般注册特点。干预性研究占 61.2%,观察性研究只占 38.8%。研究主要目的是治疗( $n = 187, 81.7%$ ),其次是预防( $n = 9, 3.9%$ )。有 236 项(60.2%)已经完成了试验,40 项(10.2%)试验正在招募受试者,有 56 项(14.3%)试验并未持续更新试验状态,同时还有部分试验被终止( $n = 23, 5.9%$ )或者撤销( $n = 8, 2.0%$ )。

受试者年龄方面,几乎所有的试验都招募成年人( $n = 388, 98.9%$ )和老年人( $n = 363, 92.6%$ ),但也近 2/3 的试验( $n = 279, 71.2%$ )排除了儿童。几乎所有的临床试验不受性别的限制,而只有部分只招募男性或者女性( $n = 11, 3%$ )。大部分临床试验所招募的受试者数在 300 例以内(占 69.1%),也有 9.9%的试验受试者数超过了 1 000 例,其中 8 项试验的受试者数超过 10 000 例。



儿童为出生~17岁,成年人18~64岁,老年人65岁以上

图4 AS 临床试验的一般注册特征

### 6 干预性试验中的研究设计

在 240 项干预性临床试验中,几乎一半的试验为 III 期临床试验 ( $n = 67, 27.9\%$ ) 和 IV 期临床试验 ( $n = 52, 21.7\%$ ), 其次是 II 期临床试验 ( $n = 41,$

17.1%)。分配方式主要是随机分配 ( $n = 172, 71.7\%$ )。干预模式主要是平行分配 ( $n = 174, 72.5\%$ ), 其次是单组分配 ( $n = 52, 21.7\%$ )。干预性试验中有 96 项试验 (40%) 为非盲试验, 见图 5。

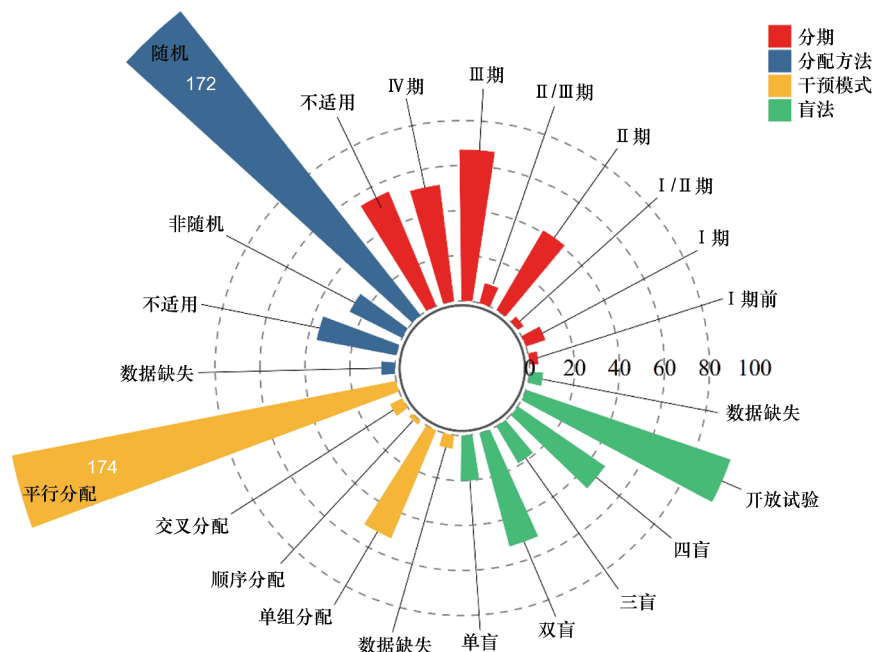


图 5 AS 干预性临床试验的研究设计特点

### 7 试验药物分类特征

AS 的临床试验中有 224 项为药物临床试验, 其余为器械临床试验、饮食干预、运动干预等试验。药物临床试验中涉及 300 余种药物, 大致分为 4 类 (见表 3): 生物制剂、非生物制剂、干细胞及其他类制剂。生物制剂数量最多 ( $n = 201$ ), 非生物制剂次之 ( $n = 65$ ), 也有少部分试验 ( $n = 3$ ) 研究了干细胞的疗效。非生物制剂研究较早, 尤其是非甾体抗炎药如塞来昔布 ( $n = 9$ )、双氯芬酸 ( $n = 6$ )、依托考昔 ( $n = 5$ )。注册的第一个传统合成 DMARDs 药物是甲氨蝶呤 ( $n = 6$ ), 随后出现柳氮磺吡啶 ( $n = 5$ )、雷公藤 ( $n = 1$ ) 等。

表 3 AS 临床试验的试验药物分类

分类	药名	数量 ( $n = 299$ )
生物制剂		201
TNF 拮抗剂	依那西普 (etanercept)	46
	阿达木单抗 (adalimumab)	35
	英夫利昔单抗 (infliximab)	32

分类	药名	数量 ( $n = 299$ )
	戈利木单抗 (golimumab)	15
	赛妥珠单抗 (certolizumab)	7
	阿达木单抗生物类似药 (adalimumab biosimilar)	2
	Tgaae94	1
	Enia-11	1
IL-17 抑制剂	司库奇尤单抗 (secukinumab)	19
	比美吉珠单抗 (bimekizumab)	5
	伊西贝单抗 (ixekizumab)	5
	尼塔奇单抗 (netakimab)	3
	夫那奇珠单抗 (vunakizumab)	1
	JS005	1
	柏达鲁单抗 (brodalumab)	1
	BMS-986251	1
	AK111	1
	ABY-035	1
JAK 抑制剂	乌帕替尼 (upadacitinib)	4
	非戈替尼 (filgotinib)	4
	托法替尼 (tofacitinib)	2
	SHR0302	1
	杰克替尼 (jaktinib)	1



续表 3

分类	药名	数量 (n = 299)	
IL-6 抑制剂	托珠单抗 (tocilizumab)	2	
	沙立芦单抗 (sarilumab)	2	
IL-12/23 抑制剂	乌司奴单抗 (ustekinumab)	3	
IL-23 抑制剂	替拉珠单抗 (tildrakizumab)	1	
	瑞莎珠单抗 (risankizumab)	1	
IL-2 抑制剂		1	
抗 CD 20 单抗	利妥昔单抗 (rituximab)	1	
T 细胞介导	阿巴西普 (abatacept)	1	
非生物制剂		65	
非甾体抗炎药	塞来昔布 (celecoxib)	9	
	双氯芬酸 (diclofenac)	6	
	依托考昔 (etoricoxib)	5	
	非甾体抗炎药 (NSAIDs)	6	
	萘普生 (naproxen)	3	
	美洛昔康 (meloxicam)	3	
	吲哚美辛 (indomethacin)	2	
	COX-2 抑制剂	2	
	对乙酰氨基酚 (acetaminophen)	2	
	艾瑞昔布 (imrecoxib)	1	
	洛索洛芬钠 (loxoprofen sodium)	1	
	传统 DMARDs	甲氨蝶呤 (methotrexate)	6
		柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)	5
		雷公藤 (tripterygium)	1
沙利度胺 (thalidomide)		2	
昆仙胶囊 (Kunxian Capsule)		1	
L04AA/AB		1	
羟氯喹 (hydroxychloroquine)		1	
甲氨蝶呤 + 羟氯喹		1	
系统非生物药 (systemic non-biological)		1	
中成药			1
风湿骨痛胶囊 (Fengshigutong Capsule)		1	
	八味肾气片 (Bawei Shenqi Pill)	1	
	瘀血痹片 (Yuxuebi Tablet)	1	
	传统中药 (Traditional Chinese Medicine)	1	
糖皮质激素	泼尼松 (prednisolone)	1	
	甲泼尼龙 (methylprednisolone)	1	
干细胞移植		3	
其他药物		30	

AS 生物制剂的临床研究从 1999 年开始, TNF 拮抗剂 (n = 139, 46.5%) 占药物临床试验几乎一半的数量 (表 3), 以依那西普 (etanercept) (n = 46) 为代表, 也是 AS 临床试验注册数量最多的试验药物。有 38 项药物临床试验是 IL-17 抑制剂如司库奇尤

单抗 (secukinumab)、比美吉珠单抗 (bimekizumab)、依奇珠单抗 (ixekizumab); 有 12 项关于 JAK 抑制剂的研究, 包括乌帕替尼 (upadacitinib)、非戈替尼 (filgotinib)、托法替尼 (tofacitinib) 等。另外还有 12 种其他类别生物制剂被列入研究中, 如托珠单抗 (tocilizumab)、沙立芦单抗 (sarilumab)、乌司奴单抗 (ustekinumab)、替拉珠单抗 (tildrakizumab)、瑞莎珠单抗 (risankizumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、阿巴西普 (abatacept) 等。

### 8 结果评价指标

纳入的试验涉及广泛的主要和次要结果指标。表 4 总结了前 20 个主要和次要结果评价指标。Bath 强直性脊柱炎病情活动指数 (BASDAI)、国际脊柱关节炎评估协会 (ASAS) 反应标准、强直性脊柱炎疾病活动评分 (ASDAS)、C 反应蛋白 (CRP) 等用于评估患者疾病活动度, 这些指标在 AS 临床试验中使用最为频繁。次之是强直性脊柱炎测量指数 (BASMI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI)、马斯特里赫特强直性脊柱炎附着点炎评分 (MASES) 用于评估患者身体功能状况。有 94 项研究评估了试验的安全性, 主要包括以美国癌症研究所不良事件通用术语评价标准 (NCI CTCAE 5.0) 确定的不良事件 (AEs)、严重不良事件 (SAEs) 等。此外, 有部分生活质量状况评价指标以相关量表和问卷为主, 使用最多的是健康调查简表 (SF-36), 其次是患者健康状况总体评估 (PtGA)、强直性脊柱炎生活质量问卷 (AS-QoL)、欧洲五维度健康量表 (EQ-5D) 等。

表 4 AS 临床试验排名前 20 的结果评价指标分布情况 n (%)

结果评价指标	数量	结果评价指标	数量
BASDAI	167 (42.6)	PtGA	31 (7.9)
ASAS 20/40/50/70/5/6	134 (34.2)	SAE	31 (7.9)
BASFI	112 (28.6)	背痛	29 (7.4)
ASDAS	77 (19.6)	MASES	27 (6.9)
CRP	70 (17.9)	AS-QoL	27 (6.9)
BASMI	70 (17.9)	EQ-5D	26 (6.6)
AE	64 (16.3)	胸廓扩张度	25 (6.4)
SF-36	62 (15.8)	关节压痛	24 (6.1)
MRI	41 (10.5)	关节肿胀	24 (6.1)
ESR	37 (9.4)	WPAI	23 (5.9)

## 讨 论

本研究分析了在 ClinicalTrials.gov 上注册的 AS 患者的临床试验,通过该项分析,发现大多数在 ClinicalTrials.gov 上注册的 AS 临床试验是随机、平行分配、不设盲的干预性试验,目的致力于疾病治疗且大部分已完成试验,基金来源以医药公司支持居多,参与临床试验的国家及申办机构以美国为首。大多数试验研究了成人 AS 的治疗,也有近 1/3 的试验包含了儿童,只有少部分试验在 ClinicalTrials.gov 上报告了结果。生物制剂和传统 DMARDS 药物的研究最为广泛,以依那西普、阿达木单抗、司库奇尤单抗研究最多。结果评价指标种类多,以 BAS-DAI,ASAS,BASFI 为主。

AS 主要是在青年时期发病,但儿童期发病的患者也不在少数。据统计,幼年型强直性脊柱炎(JAS)约占 AS 的 10%,占儿童脊柱关节病的 1.4%~16.8%<sup>[13]</sup>。因此,更多的风湿专业临床医生更加关注 JAS 的早期诊断与治疗。但儿童临床试验的数量在全球的临床试验项目中占比较少,中国占 13.4%,美国占 17%<sup>[14]</sup>。本研究中 AS 的临床试验中也只有 1/3 包含了儿童。分析原因,可能是儿童相较于成人,其药理学、伦理审查及招募入组等标准较为严格,加之具有开展儿科上市前临床试验的医疗机构少<sup>[15]</sup>,这些均导致儿童临床试验开展受限。因而,儿童临床试验需要国家政策的倾斜。针对儿童临床试验投入大、产出少的特点,政府或许应该给予政策及经济上的支持,减少研发机构的投入,以促进儿童用药的研发和儿童临床试验的开展。

本研究 AS 的临床试验中 46% 基金支持来自医药企业,42% 其他类型主要包括个人、学校以及社会团体组织等,还有近 1/10 的试验是企业和其他类型基金合作完成。对于企业赞助临床试验,医学界存在争议。有报道认为,企业赞助商可以通过几种潜在的方式影响研究结果,包括问题的框架、研究的设计、研究的进行、数据的分析方式、对有利结果的选择性报告以及报告结论的旋转等<sup>[16-18]</sup>。但早在 2003 年 Lexchin 等<sup>[19]</sup>发现,在企业赞助的临床试验的意图中,希望通过报告自己的研究来支持公司的产品几乎是金融利益的 4 倍,毕竟发布结果是监管、采购和医疗决策的基础。近期 Lundh 等<sup>[20]</sup>收集了 75 篇论文并进行系统评价结果显示,由企业赞助的药物和器械研究更容易出现良好的有效性结果和结

论,且有较低的偏倚风险。因此,有益于临床研究的基金支持单位都应予以鼓励,不论是政府、医院、企业还是个人,要以促进人类健康为己任,共同促进 AS 药物的研发,为全世界患者带来福音。

随着基础研究的不断深入,AS 的治疗药物也出现更快的迭代。早期主要是 NSAIDs,TNF- $\alpha$  以及传统 DMARDS 药物的研究,例如目前已经上市的依那西普、阿达木单抗、英夫利西单抗、戈利木单抗、重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白等。近年,来自遗传、实验证据表明 IL-23/IL-17 信号通路在 AS 的发病中具有明确作用<sup>[21-22]</sup>,临床研究中也发现 AS 患者血清 IL-17 水平升高<sup>[23]</sup>。令人兴奋的是,IL-17 抑制剂司库奇尤单抗(secukinumab)率先完成 AS 的 IV 期临床试验并获批上市,成为 AS 治疗领域新突破。紧随其后的比美吉珠单抗(bimekizumab)、伊西贝单抗(ixekizumab)、尼塔奇单抗(netakimab)均已完成或正处于 III 期临床试验阶段。夫那奇珠单抗(vunakizumab)、JS005 在中国进行单中心的 II/III 期临床试验,柏达鲁单抗(brodalumab)因一些原因被撤销,BMS-986251,AK111,ABY-035 处于 II 期临床试验阶段。IL-23 抑制剂中替拉珠单抗(tildrakizumab)、瑞莎珠单抗(risankizumab)均已完成 II 期临床试验。此外,还有 IL-12/23 抑制剂乌司奴单抗(ustekinumab)已于 2017 年完成 AS 的 III 期临床试验。另一方面,在小分子靶向治疗领域,JAK 抑制剂的研究也日益增多,因为它能同时阻断多种信号通路。JAK 抑制剂中乌帕替尼(upadacitinib)、托法替尼(tofacitinib)已完成 AS 的 III 期临床试验,非戈替尼(filgotinib)正在 II 期临床试验阶段,同时,SHR0302 和杰克替尼(jaktinib)也正在中国进行 AS 的 II/III 期临床试验。我们还发现,医学界探索 AS 不同类别的疗法,如丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白激酶 2(MK2)抑制剂 CC-99677(II 期临床阶段)、磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制剂阿普斯特(apremilast)(已完成 III 期临床试验),此外也有研究干细胞治疗 AS 的临床试验正在进行<sup>[24]</sup>。总之,新的生物标志物的出现有助于我们发现新的治疗药物,让更多的患者受益。

虽然本文首次使用文献计量学的方法对 AS 临床试验的特点进行总结和分析,但仍有一些不足,一方面本文只探讨了在 ClinicalTrials.gov 网站注册的 AS 的临床试验,虽然已有 42 万余项试验在该平台注册,但仍可能有部分临床试验因在别的网站注册

而被遗漏。另一方面,本文只分析了截至 2022 年 12 月 31 日在该网站的注册数据,而未加入期刊数据库上关于 AS 临床试验的数据。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] HWANG MC, RIDLEY L, REVEILLE JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(8): 3079 - 3093.
- [2] DEAN LE, JONES GT, MACDONALD AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(4): 650 - 657.
- [3] ZHAO JL, HUANG CY, HUANG HT, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(6): 859 - 872.
- [4] ROSENBAUM JT, PISENTI L, PARK Y, et al. Insight into the quality of life of patients with ankylosing spondylitis: real-world data from a US-based life impact survey[J]. *Rheumatol Ther*, 2019, 6(3): 353 - 367.
- [5] MOHANAKRISHNAN R, BEIER S, DEODHAR A. Tofacitinib for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(3): 273 - 280.
- [6] HARRISON SR, MARZO-ORTEGA H. Ixekizumab; an IL-17A inhibitor for the treatment of axial spondylarthritis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(10): 1059 - 1071.
- [7] LEE YH, SONG GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2022, 81(1): 71 - 76.
- [8] GAO YF, WANG YH, LI RS, et al. Comprehensive analysis of clinical trials registration for lupus nephritis therapy on ClinicalTrials.gov[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 680302.
- [9] Clinicaltrials Gov. background[EB/OL]. (2021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
- [10] FDA. Food and Drug Administration amendments act of 2007: Plaw-110 publ85. Pdf[S]. 2007: 87 - 88.
- [11] ZARIN DA, TSE T, WILLIAMS RJ, et al. The ClinicalTrials.gov results database-update and key issues[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 852 - 860.
- [12] YEUNG AWK, MOZOS I. The innovative and sustainable use of dental panoramic radiographs for the detection of osteoporosis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(7): 2449.
- [13] 施桂英. 幼年脊柱关节病的早期特征和治疗[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(10): 505 - 506.
- [14] 李丰杉, 余勤. 儿童用药研发及儿科临床试验的国际发展和国内现状[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(17): 1933 - 1938.
- [15] LI FS, YU Q. International development and domestic situation of pediatric medication development and clinical trials[J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29(17): 1933 - 1938.
- [16] LEXCHIN J. Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications[J]. *Sci Eng Ethics*, 2012, 18(2): 247 - 261.
- [17] BERO LA, RENNIE D. Influences on the quality of published drug studies[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 1996, 12(2): 209 - 237.
- [18] SISMONDO S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses[J]. *Soc Sci Med*, 2008, 66(9): 1909 - 1914.
- [19] LEXCHIN J, BERO LA, DJULBEGOVIC B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review[J]. *BMJ*, 2003, 326(7400): 1167 - 1170.
- [20] LUNDH A, LEXCHIN J, MINTZES B, et al. Industry sponsorship and research outcome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2(2): MR000033.
- [21] CORTES A, HADLER J, POINTON JP, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(7): 730 - 738.
- [22] VIEIRA-SOUSA E, VAN DUIVENVOORDE LM, FONSECA JE, et al. Review: animal models as a tool to dissect pivotal pathways driving spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(11): 2813 - 2827.
- [23] TAAMS LS, STEEL KJA, SRENATHAN U, et al. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(8): 453 - 466.
- [24] 周青芳, 夏宇. Janus 激酶抑制剂在风湿性疾病中的应用前景[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(16): 1498 - 1502.

编辑: 杨青/接受日期: 2023-08-21