

## JAK1 抑制剂单药与联合 PDE4 抑制剂治疗中重度特应性皮炎的疗效及安全性比较研究

黄秋晨<sup>1</sup>, 于鸿姐<sup>2</sup>, 杨皓瑜<sup>3</sup>, 王磊<sup>2</sup>, 代博文<sup>4</sup>, 洪祥源<sup>1</sup>, 白彦萍<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北京中医药大学研究生院, 北京 100029; <sup>2</sup>中日友好医院皮肤科, 北京 100029; <sup>3</sup>首都医科大学附属北京中医医院皮肤科, 北京 100010; <sup>4</sup>上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071

**摘要:** **背景** 阿布昔替尼是首个获批上市的高选择性 JAK1 抑制剂, 通过抑制 JAK1 减少炎症细胞因子产生, 可有效缓解特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)症状。现有研究表明, 其联合多种外用药物疗效优于单药治疗。**目的** 评估 JAK1 抑制剂单药与联合 PDE4 抑制剂治疗中重度 AD 患者的疗效和安全性。**方法** 本研究为前瞻性、随机对照临床试验, 于 2023 年 11 月至 2024 年 3 月在中日友好医院皮肤科门诊招募中重度 AD 患者, 随机分配至联合用药组和单药组, 其中联合用药组口服阿布昔替尼片(JAK1 抑制剂)100 mg 每日 1 次, 并外用克立硼罗软膏(PDE4 抑制剂)每日 2 次, 单药组仅口服阿布昔替尼片 100 mg 每日 1 次。主要评价指标为在第 12 周时湿疹面积和严重程度指数至少改善 75% (Eczema Area and Severity Index, EASI-75)和(或)研究者总体评分(Investigator's Global Assessment, IGA)为 0 分(完全清除)或 1 分(几乎清除)的患者比例。次要评价指标包括第 2、4、8 和 12 周时 EASI 至少改善 50%/90% 的患者比例, 以及峰值瘙痒数值评分(Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PP-NRS)超过或达到 4 分的患者比例。**结果** 本研究入组患者 50 例, 失访 10 例, 40 例纳入分析, 其中联合用药组 19 例, 单药组 21 例, 两组的性别、年龄、病程差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组在第 2、4、8 和 12 周的随访中, EASI 及 IGA 评分均较基线有显著改善( $P<0.05$ ); 在第 12 周时, 联合用药组的 EASI-75 应答率高于单药组(84.21% vs 52.38%,  $P=0.039$ ); IGA0/1 应答率高于单药组(68.42% vs 33.33%,  $P=0.030$ ); PP-NRS-4 应答率高于单药组(73.68% vs 33.33%,  $P=0.014$ )。研究期间未观察到严重不良事件。**结论** 阿布昔替尼片联合克立硼罗软膏在改善 AD 症状方面有显著疗效, 该联合治疗方案有望成为中重度 AD 患者的更优治疗选择。

**关键词:** 阿布昔替尼片; 克立硼罗软膏; 特应性皮炎; 湿疹面积和严重程度指数; 研究者总体评分; 峰值瘙痒数值评分  
中图分类号: R751.05; R758.2; R971 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2025)11-1028-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25070501

**引用本文:** 黄秋晨, 于鸿姐, 杨皓瑜, 等. JAK1 抑制剂单药与联合 PDE4 抑制剂治疗中重度特应性皮炎的疗效及安全性比较研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (11): 1028-1033.

### Effectiveness and safety of JAK1 inhibitors combined with PDE4 inhibitors in treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis

HUANG Qiuchen<sup>1</sup>, YU Hongda<sup>2</sup>, YANG Haoyu<sup>3</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, DAI Bowen<sup>4</sup>, HONG Xiangyuan<sup>1</sup>, BAI Yanping<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; <sup>2</sup>Department of Dermatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Capital Medical University-Affiliated Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China; <sup>4</sup>Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Corresponding author: BAI Yanping. Email: zhi@tsinghua.edu.cn

**Abstract: Background** Abrocitinib is the first approved, highly selective JAK1 inhibitor. By inhibiting JAK1 and reducing the production of inflammatory cytokines, it can effectively alleviate the symptoms of atopic dermatitis (AD). Existing studies have shown that its effectiveness in combination with other topical medications is superior to monotherapy. **Objective** To compare the effectiveness and safety of JAK1 inhibitors alone and in combination with PDE4 inhibitors in the treatment of patients with moderate to severe AD. **Methods** A prospective, randomized controlled clinical trial design was adopted. Patients with moderate to severe AD were enrolled at the Dermatology Outpatient Clinic of the China-Japan Friendship Hospital from November 2023 to

收稿日期: 2025-07-05

基金项目: 国家中医药管理局 2021 年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2021]203 号)

第一作者: 黄秋晨, 在读博士, 医师。Email: buemhuangqiuchen@126.com

通信作者: 白彦萍, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: zhi@tsinghua.edu.cn

March 2024, and were randomly assigned to either the combinative therapy group or the monotherapy group. The combinative therapy group received oral abrocitinib tablets (a JAK1 inhibitor) at a dose of 100 mg once daily, along with topical crisaborole ointment (a PDE4 inhibitor) applied twice daily. The monotherapy group received only oral abrocitinib tablets at 100 mg once daily. The primary endpoints were the proportion of patients who achieved at least a 75% improvement in the Eczema Area and Severity Index (EASI-75) and/or Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 (clear) or 1 (almost clear) at week 12. Secondary endpoints included the proportions of patients achieving at least a 50% or 90% improvement in EASI (EASI-50/EASI-90) at weeks 2, 4, 8, and 12, as well as the proportion of patients with a Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) score of 4 or higher. **Results** A total of 50 patients were enrolled in this study, of whom 10 were lost to follow-up; therefore, 40 patients were included in the analysis, with 19 in the combination therapy group and 21 in the monotherapy group. There were no significant differences in gender, age, or disease duration between the combination group and monotherapy group ( $P>0.05$ ). EASI and IGA scores significantly improved compared to baseline in both groups at the 2nd, 4th, 8th, and 12th week follow-up ( $P<0.05$ ). At week 12, the EASI-75 response rate was higher in the combination group than that in the monotherapy group (84.21% vs 52.38%,  $P=0.039$ ). The IGA0/1 response rate was higher in the combination group than that in the monotherapy group (68.42% vs 33.33%,  $P=0.014$ ). The PP-NRS-4 response rate was higher in the combination group than that in the monotherapy group (73.68% vs 33.33%,  $P<0.05$ ). No unexpected serious adverse events were observed. **Conclusion** Abrocitinib tablets combined with crisaborole ointment show significant effectiveness in improving the symptoms of AD, and this combined treatment regimen is expected to become a better treatment option for patients with moderate to severe atopic dermatitis.

**Keywords:** abrocitinib tablets; crisaborole ointment; atopic dermatitis; Eczema Area and Severity Index (EASI); Investigator's Global Assessment (IGA); Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS)

**Cited as:** Huang QCH, Yu HD, Yang HY, et al. Effectiveness and safety of JAK1 inhibitors combined with PDE4 inhibitors in treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(11): 1028-1033.

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性皮肤炎症性疾病,常伴随显著的瘙痒、皮肤干燥、红斑及炎症等症状,给患者的日常生活带来巨大影响。尽管目前有许多治疗方法,包括局部类固醇、局部免疫抑制剂和系统性治疗,但对于部分患者,特别是难治性特应性皮炎患者,治疗的选择仍然较为有限,且长期使用传统疗法可能引起不良反应或耐药性。近年来,靶向治疗成为特应性皮炎治疗的重要发展方向,阿布昔替尼(abrocitinib)作为首个获批的选择性Janus激酶1(Janus kinase-1, JAK1)抑制剂,通过阻断ATP的结合位点可逆性地抑制JAK1的活性,从而抑制信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcriptions, STATs)的激活,并降低下游基因的转录水平<sup>[1-4]</sup>。这一机制可减少参与持续性炎症反应的细胞因子的产生,减轻AD进展<sup>[5-7]</sup>。现有多项RCT研究已探讨了阿布昔替尼的单药疗法及联合疗法,结果显示联合疗法可获得更佳疗效<sup>[8-13]</sup>。联合治疗方案主要包括与外用糖皮质激素(topical corticosteroids, TCSs)、外用钙调磷酸酶抑制剂(topical calcineurin inhibitors, TCIs)和磷酸二酯酶4(phosphodiesterase-4, PDE4)抑制剂的联用<sup>[13]</sup>。TCSs在既往研究中被广泛应用,但往往伴随多种不良反应<sup>[14]</sup>。随机对照试验和近期临床研究表明,非激素类药物,如PDE4抑制剂,疗效更佳且不良反应更少<sup>[15-17]</sup>。本研究评价阿布昔替尼片单药与联合外用PDE4抑制剂克立硼罗软膏的疗

效与安全性,为丰富临床治疗方案提供循证决策依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入2023年11月—2024年3月中日友好医院皮肤科门诊接诊的中重度特应性皮炎患者。纳入标准:(1)年龄11~95岁;(2)体质量 $\geq 40$  kg;(3)均诊断为中重度AD(湿疹面积和严重程度指数 $\geq 16$ ,峰值瘙痒数值评分 $\geq 4$ ),并且对既往治疗反应不足或不适合接受其他系统性治疗。排除标准:(1)有阿布昔替尼片说明书中列明的禁忌证、有JAK1抑制剂使用史;(2)正在参与任何使用研究性产品的患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》的伦理原则,于2023年获中日友好医院临床研究伦理委员会批准(批号:2023-KY-239-1),并在中国临床试验注册中心注册(ChiCRT标识符:ChiCTR2500097331)。

### 1.2 样本量估算

本研究拟行两组发生率的比较。样本量估算公式: $n=[(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2 \times (1-p_1) \times (1-p_2)] / (p_1-p_2)^2$ ,参数设定: $Z_{\alpha/2}=1.96(\alpha=0.05)$ , $Z_{\beta}=0.84(1-\beta=0.8)$ ,根据经验知: $p_1$ (联合用药组的事件发生率/湿疹面积和严重程度指数-75应答率) $\approx 80\%$ 。 $p_2$ (单药组的湿疹面积和严重程度指数-75应答率) $\approx 50\%$ 。据以计算得样本量=40。考虑约20%的脱落率,最终招募50例患者。

### 1.3 研究设计

**1.3.1 研究分组及干预** 本研究为前瞻性、随机对照临床试验。所用JAK1抑制剂和PDE4抑制剂分别为阿布昔替尼片和克立硼罗软膏。共纳入50例患者,利用随机数表法进行分组。其中单药组25例单独口服阿布昔替尼片100 mg每日1次,另外25例为联合用药组,在阿布昔替尼片基础上加用克立硼罗软膏每日外涂2次。所有患者的治疗周期为12周。

**1.3.2 指标采集** 基线时记录患者的性别、年龄、身高、体重、病程、合并症及治疗史等信息。基线及治疗后的第2天,第2、4、6、8、10、12周,记录并评估以下疗效指标:湿疹面积和严重程度指数评分、研究者总体评估评分、峰值瘙痒数值评分,并记录治疗过程中的不良反应。

### 1.4 具体评分方法

**1.4.1 湿疹面积和严重程度指数(Eczema Area and Severity Index, EASI)** 由经过培训的研究人员在基线、第2、4、8、12周时评估,评分范围从0到72,数值越大表示病情越严重,评估标准包括病变面积、红斑、鳞屑和渗出程度。EASI-50、EASI-75和EASI-90分别表示湿疹面积和严重程度指数评分的50%、75%和90%的改善水平。这些分值用于衡量湿疹病情的改善程度。具体来说:EASI-50表示EASI评分相比基线改善了50%;EASI-75表示EASI评分相比基线改善了75%;EASI-90表示EASI评分相比基线改善了90%。

**1.4.2 研究者总体评估(Investigator's Global Assessment, IGA)** 在每次随访时进行,由研究人员根据患者的临床表现给出0(完全清除)、1(几乎清除)、2(轻度)、3(中度)和4(重度)分数。所有评估均由同一组研究人员进行,减少评分的变异性。

**1.4.3 峰值瘙痒数值(Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PP-NRS)** 由患者根据自我报告在每次随访时提供评分。评分从0(无瘙痒)到10(极度瘙痒),此评分量表的使用遵循国际标准化指南,确保测量的一致性。

**1.4.4 临床终点** (1)主要评价指标为在第12周时湿疹面积和严重程度指数至少改善75%(EASI-75)<sup>[18]</sup>和(或)研究者总体评分<sup>[19]</sup>(IGA)为0分(完全清除)或1分(几乎清除)的患者比例。(2)次要评价指标:包括第2、4、8和12周时湿疹面积和严重程度指数(EASI)至少改善50%(EASI-50)或至少改善90%(EASI-90)的患者比例,以及峰值瘙痒数值评分

(PP-NRS)超过或达到4分的患者比例。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,对于符合正态分布的资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对于不符合正态分布的指标以中位数(四分位数)表示。计数资料以频数形式表示。对于连续变量,如符合正态分布则使用独立样本 $t$ 检验,若不符合正态分布则使用Mann-Whitney U检验进行组间比较;对于分类变量,采用Fisher精确概率检验。此外,EASI评分、IGA评分、EASI-75应答率、IGA0/1应答率随时间的变化趋势采用两因素重复测量方差分析(连续数值资料)和广义估计方程分析(两分类计数资料)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

本研究最终纳入40例患者进行分析,两组基线资料的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。随访过程中,共10例患者中途退出,其中联合用药组6例,单药组4例。主要原因包括:无法按时复诊4例、居住地变动无法继续随访2例、依从性差或自行中断治疗3例、合并其他疾病需转至其他专科治疗1例。所有退出患者均在治疗早期退出,未出现因严重药物不良反应而中止治疗。

### 2.2 两组EASI评分及IGA评分比较

两组治疗均显著降低了EASI和IGA评分,重复测量方差分析显示,两组EASI评分和IGA评分均随时间显著下降,各个时间点间差异均具有统计学意义( $P_{\text{时间}} < 0.05$ )。同时,两组EASI评分的差异均具有统计学意义( $P_{\text{组间}} < 0.05$ ),但IGA评分组间差异无统计学意义( $P_{\text{组间}} > 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组应答率比较

联合组的EASI-75应答率及IGA0/1应答率均高于单药组。表3显示在第2、4、8和12周各时间点EASI-75应答率联合用药组均高于单药组;第4、8和12周各时间点,联合用药组IGA0/1应答率均高于单药组。

以EASI-75或IGA0/1应答(是/否)为因变量,采用二元Logistic广义估算方程分析两组用药方式对疗效的影响。EASI-75分析结果显示:时间效应有统计学意义( $P < 0.001$ ),提示两组EASI-75应答率均随时间显著改善;组别主效应与交互效应无统计学意义( $P = 0.062$ ,  $P = 0.245$ ),提示两组改善趋势相似(表4)。IGA0/1应答率分析显示:时间效应

表1 两组特异性皮炎基线特征比较

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标	联合用药组 (n=19)	单药组 (n=21)	Z/t值	P值
男性/(例,%)	14(73.68)	13(61.90)	-	0.511
青少年/(例,%)	3(15.79)	4(19.05)	-	1.000
年龄/[岁, $M(IQR)$ ]	46(28, 63)	47(35, 67)	-0.583	0.560
发病年龄/[岁, $M(IQR)$ ]	43(20, 57)	41(29, 57)	-0.366	0.714
病程/[年, $M(IQR)$ ]	5(3, 10)	5(5, 10)	-0.734	0.463
BMI/( $kg/m^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	25.1 $\pm$ 4.1	25.6 $\pm$ 6.6	-0.257	0.799
EASI评分(0~72, $\bar{x} \pm s$ )	38.2 $\pm$ 10.1	39.7 $\pm$ 11.1	-0.450	0.655
IGA评分/(例,%)			0.025	0.873
0(完全清除)	0(0)	0(0)		
1(几乎清除)	0(0)	0(0)		
2(轻度)	0(0)	0(0)		
3(中度)	5(26.32)	6(28.57)		
4(重度)	14(73.68)	15(71.43)		
PP-NRS评分[ $M(IQR)$ ]	10.0(8.5, 10.0)	9.0(8.0, 10.0)	-1.324	0.186
合并症/(例,%)				
肥胖	4(21.05)	5(23.81)	-	1.000
过敏性鼻炎	3(15.79)	3(14.29)	-	1.000
高血压	2(10.53)	3(14.29)	-	1.000
青光眼	1(5.26)	1(4.76)	-	1.000
类风湿性关节炎	1(5.26)	2(9.52)	-	1.000
糖尿病	1(5.26)	2(9.52)	-	1.000
前列腺癌	1(5.26)	0(0)	-	0.475
间质性肺疾病	1(5.26)	0(0)	-	0.475
哮喘	0(0)	1(4.76)	-	1.000
既往治疗/(例,%)				
度普利尤单抗皮下注射	6(31.58)	7(33.33)	-	1.000
抗组胺药口服	5(26.32)	6(28.57)	-	1.000
中药口服	5(26.32)	6(28.57)	-	1.000
糖皮质激素药膏外用	10(52.63)	12(57.14)	-	1.000
钙调磷酸酶抑制剂外用	8(42.11)	9(42.865)	-	1.000

-表示采用精确概率检验无统计学。

有统计学意义( $P<0.001$ ); 组别主效应与交互效应无统计学意义( $P=0.089$ ,  $P=0.312$ )。见表4。

鉴于组别主效应未达显著水平, 进一步在各时间点进行组间比较。EASI-75应答率在第12周时组间差异有统计学意义(84.21% vs 52.38%,  $P=0.039$ )。IGA0/1应答率在第8周(42.11% vs 9.52%,  $P=0.027$ )和第12周(68.42% vs 33.33%,  $P=0.030$ )时组间差异有统计学意义。见表4。

#### 2.4 两组次要评价指标比较

在EASI-50和EASI-90方面, 联合用药组在第2、4、8和12周的应答率均高于单药组( $P<0.05$ )。第2周时, 联合用药组42.11%(8/19)患者达到

表2 两组不同时间段EASI和IGA评分比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of EASI scores and IGA scores between the two groups at different time points ( $\bar{x} \pm s$ )

时间点	EASI评分		IGA评分	
	联合用药组 (n=19)	单药组(n=21)	联合用药组 (n=19)	单药组 (n=21)
基线	38.2 $\pm$ 10.4	39.7 $\pm$ 11.4	3.7 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.5
第2周	22.7 $\pm$ 8.2 <sup>a</sup>	27.6 $\pm$ 10.0 <sup>a</sup>	3.2 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	3.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>
第4周	17.6 $\pm$ 8.6 <sup>ab</sup>	24.3 $\pm$ 9.4 <sup>abc</sup>	2.4 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup>	2.5 $\pm$ 0.6 <sup>ab</sup>
第8周	12.2 $\pm$ 7.1 <sup>abc</sup>	19.2 $\pm$ 8.6 <sup>abce</sup>	1.9 $\pm$ 0.9 <sup>abc</sup>	2.1 $\pm$ 0.5 <sup>abc</sup>
第12周	6.6 $\pm$ 4.7 <sup>abcd</sup>	13.2 $\pm$ 7.5 <sup>abcde</sup>	1.4 $\pm$ 0.8 <sup>abcd</sup>	1.8 $\pm$ 0.6 <sup>abcd</sup>
组间 ( $F, P$ )	6.836, 0.013		2.230, 0.140	
时间 ( $F, P$ )	110.446, <0.001		95.205, <0.001	
交互 ( $F, P$ )	1.193, 0.309		0.750, 0.530	

组内/时间比较中, <sup>a</sup> $P<0.05$ , vs 基线; <sup>b</sup> $P<0.05$ , vs 第2周; <sup>c</sup> $P<0.05$ , vs 第4周; <sup>d</sup> $P<0.05$ , vs 第8周; 组间比较中, <sup>e</sup> $P<0.05$ , vs 联合用药组。

表3 两组不同时间段EASI-75和IGA0/1应答率比较(%)

Tab. 3 Comparison of EASI-75 and IGA0/1 response rates between the two groups at different time points(%)

时间点	EASI-75 应答率		IGA0/1 应答率	
	联合用药组 (n=19)	单药组 (n=21)	联合用药组 (n=19)	单药组 (n=21)
基线	0	0	0	0
第2周	10.53	9.52	0	0
第4周	26.32	14.29	21.05	4.76
第8周	47.37	19.05	42.11	9.52
第12周	84.21	52.38	68.42	33.33

表4 广义估计方程模型简单效应检验

Tab. 4 Simple effects test of generalized estimating equation model

时间点	EASI-75 应答率			IGA0/1 应答率		
	Wald $\chi^2$	自由度	P值	Wald $\chi^2$	自由度	P值
第2周	0.011	1	0.916	-	-	-
第4周	0.880	1	0.348	2.050	1	0.152
第8周	3.462	1	0.063	4.861	1	0.027
第12周	4.247	1	0.039	4.696	1	0.030

-表示采用广义估计方程检验无统计学。

EASI-50, 单药组为19.05%(4/21); 两组均无患者达到EASI-90; 第12周时, 联合用药组EASI-50应答率高于单药组(89.47% vs 57.14%,  $P=0.034$ ), EASI-90应答率高于单药组(52.63% vs 19.05%,  $P=0.046$ )。在瘙痒程度方面, 联合用药组在用药第2天、第4周和第12周均观察到PP-NRS评分显著改善(从基线的8.74 $\pm$ 1.15下降至第12周的2.79 $\pm$ 2.02),

提示药物可能有较快止痒作用。用药第2天, 联合用药组 PP-NRS-4 应答率高于单药组(42.11% vs 14.29%,  $P < 0.05$ ), 且这一优势持续至第12周, 联合用药组仍高于单药组(73.68% vs 33.33%,  $P < 0.05$ ), 差异均有统计学意义。见图1。

### 2.5 不良事件分析

在随访期间未发生严重不良事件。报告的常见不良事件包括恶心、胃痛、便秘、头痛、眩晕等, 见表5。

表5 两组不良反应比较(例, %)

Tab. 5 Comparison of adverse reactions between the two groups (n, %)

不良反应	联合用药组(n=19)	单药组(n=21)	P值
所有不良反应	6(31.58)	9(42.86)	0.527
严重不良反应	0(0)	0(0)	-
因不良事件中途退出	0(0)	0(0)	-
恶心	2(10.53)	1(4.76)	0.596
胃痛	1(5.26)	2(9.52)	>0.999
便秘	0(0)	1(4.76)	>0.999
头痛	1(5.26)	1(4.76)	>0.999
眩晕	0(0)	1(4.76)	>0.999
单纯性疱疹	1(5.26)	2(9.52)	>0.999
结膜炎	1(5.26)	1(4.76)	>0.999

本表均采用精确概率检验, 无统计学。

### 3 讨论

特应性皮炎是一种慢性皮肤炎症, 现有治疗方案对部分患者效果有限, 且长期使用可能引发不良反应或耐药性。近年来, 阿布昔替尼与外用PDE4抑制剂的联合疗法已被证明能提供更佳疗效与较少不良反应。本研究旨在对比JAK1抑制剂单药疗法与联合PDE4抑制剂疗法二者治疗中重度AD患者的疗效和安全性, 经过12周阿布昔替尼片联合克立硼罗软膏治疗后, EASI、IGA和PP-NRS

评分较基线均显著下降( $P < 0.05$ ), EASI-50、EASI-75、EASI-90、IGA0/1和PP-NRS-4的应答率逐渐上升。以第12周时达到EASI-75应答和/或IGA评分为0或1的患者比例为主要终点进行分析, 基于广义估计方程的纵向分析结果显示: 组间主效应差异未达到统计学显著( $P > 0.05$ ), 时间效应显著( $P < 0.05$ ), 组别与时间交互效应不显著( $P > 0.05$ )。进一步的简单效应分析表明: EASI-75应答率在第12周时两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); IGA 0/1应答率在第8周和第12周时两组间差异亦具有统计学意义( $P < 0.05$ )。重复测量方差分析结果显示, 联合用药组在EASI评分方面的总体下降幅度显著优于单药组( $P < 0.05$ ), 提示联合疗法在改善疾病严重程度方面具有更明显的优势。对于次要终点, 在第4, 8, 12周, 联合用药组EASI-50和EASI-90的应答率均高于单药组( $P < 0.05$ ), 提示该联合疗法对于中重度AD的疗效显著且优于单药组。各时间点PP-NRS-4应答率亦为联合用药组高于单药组( $P < 0.05$ )。提示联合外用克立硼罗软膏能更快达到减轻瘙痒的疗效。整体来看, 联合用药组在各时间点的主要终点应答率均高于单药组, 但在总体纵向模型中未能保持统计学显著差异, 仅在特定时间点观察到显著差异。在次要终点方面(EASI-50、EASI-90及PP-NRS-4改善率), 联合用药组在各观察时间点的改善率均高于单药组, 显示出更好的总体疗效趋势。

与既往阿布昔替尼相关随机对照试验研究结果相比, 本研究的联合用药组结局指标改善效果均相当或更优<sup>[8-12]</sup>。JADE MONO 1和2试验为阿布昔替尼片单药100 mg及200 mg的III期临床试验, 与该研究12周时数据相比, 本研究联合用药组EASI-50、EASI-75、EASI-90和IGA0/1的应答率均高于100 mg组<sup>[8-9]</sup>; PP-NRS-4的应答率高于

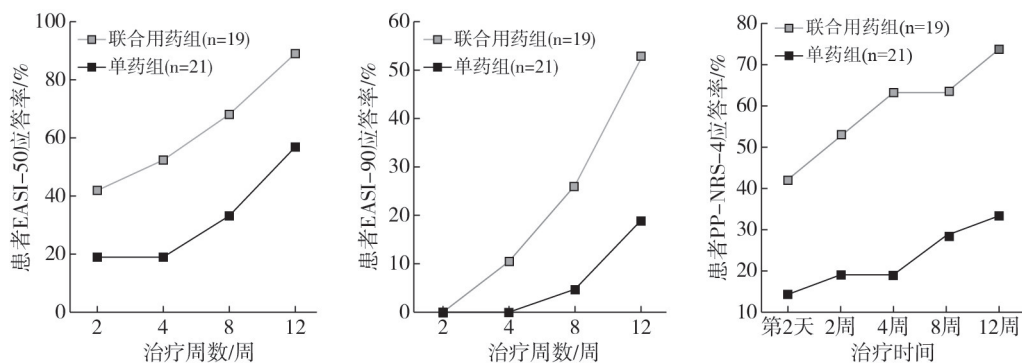


图1 两组次要疗效指标比较

Fig. 1 Comparison of secondary effectiveness indicators between the two groups

200 mg 组<sup>[8-9]</sup>。JADE REGIMEN(3期)是研究阿布昔替尼片单药200 mg连续治疗12周后的药物减停反应。与该研究12周时数据相比,本研究联合用药组EASI-75和IGA0/1应答率低于200 mg组,但PP-NRS-4应答率略高<sup>[10]</sup>。JADE DARE(3b期)是阿布昔替尼片单药200 mg组与度普利尤单抗的头对头研究,与该研究12周时数据相比,本研究EASI-90应答率低于200 mg组,而PP-NRS-4应答率略高<sup>[12]</sup>。JADE COMPARE(3期)为联合用药研究,共有四组,分别为阿布昔替尼片100 mg组、200 mg组、度普利尤单抗组及安慰剂组,每组均联合使用TCS或TCI。与该研究12周时数据相比,本研究的EASI-75和IGA0/1应答率略高于阿布昔替尼片100 mg联合TCS或TCI,PP-NRS-4应答率介于100 mg和200 mg组之间<sup>[11]</sup>。总体来看,本研究的联合用药组方案疗效优于随机对照试验研究中单用口服阿布昔替尼片100 mg及阿布昔替尼片联合TCS或TCI。

与既往阿布昔替尼的真实世界研究结果相比,本研究的联合用药组结局指标改善效果更优。与一项纳入了117例患者的阿布昔替尼100 mg联合TCS或TCI的试验相比,本研究联合用药组12周时EASI-50应答率更高(89.47% vs 87.1%),EASI-75应答率更高(84.21% vs 74.3%),IGA0/1应答率更高(68.42 vs 56.5%)<sup>[20]</sup>。

在随机对照试验研究中,阿布昔替尼片的严重不良事件(严重感染、恶性肿瘤、重大心血管事件)发生率较低<sup>[8-12]</sup>。真实世界研究亦未见严重不良事件或死亡,观察到的不良事件均为轻度或可控<sup>[21-22]</sup>。本研究中未出现需特别关注的严重不良事件。

本研究存在样本量小、随访时间相对较短等局限性。联合用药组存在少量合并肿瘤和间质性肺病病例,可能对疗效产生影响,这是研究的局限性之一。长期数据对于全面评估治疗疗效和安全性至关重要。课题组将持续定期随访患者,以评估长期治疗效果和安全性,并深入研究复发模式。下一步,课题组将继续补充有关口服阿布昔替尼片联合外用克立硼罗软膏治疗中重度AD的更多研究结果和临床数据。

综上,阿布昔替尼片联合克立硼罗软膏在改善中重度特应性皮炎患者的皮损严重度及瘙痒症状方面均显示出积极效果,尤其在主要疗效终点上表现出较单药治疗更显著的改善。因此,这一

联合治疗方案有望成为AD患者的更优治疗选择。

**作者贡献** 黄秋晨、于鸿妲: 撰写原创文章、患者筛选与入组; 杨皓瑜、王磊: 概念构思、研究方案设计; 代博文: 统计分析、软件操作; 洪祥源: 资料收集; 白彦萍: 项目监督、文章审阅与修改。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

**数据共享声明** 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: bucmhuangqiuchen@126.com。

#### 参考文献

- Lé AM, Gooderham M, Torres T. Abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis [J]. *Immunotherapy*, 2023, 15 (16): 1351-1362.
- Uppal SK, Chat VS, Kearns DG, et al. Abrocitinib for atopic dermatitis [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10270): 195-196.
- De SK. Abrocitinib: first globally approved selective Janus kinase-1 inhibitor for the treatment of atopic dermatitis [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30 (38): 4278-4282.
- Deeks ED, Duggan S. Abrocitinib: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81 (18): 2149-2157.
- Crowley EL, Nezamololama N, Papp K, et al. Abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16 (10): 955-962.
- Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21 (6): 783-798.
- Weidinger S, Schreiber S. Abrocitinib for atopic dermatitis: a step forward [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10246): 215-217.
- Simpson EL, 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.
- Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, 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.
- Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86 (1): 104-112.
- Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (12): 1101-1112.
- Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10348): 273-282.
- Eichenfield LF, 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.