

• 循证医学 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.0955.002.html\(2022-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.0955.002.html(2022-05-31))

Janus 激酶抑制剂治疗儿童和青少年斑秃疗效及安全性的 meta 分析*

王贝贝,康嘉奇,王君辉,宣晓梅[△]

(河北医科大学第一医院皮肤科,石家庄 050000)

[摘要] **目的** 评价 Janus 激酶(JAK)抑制剂治疗儿童和青少年斑秃的疗效及安全性。**方法** 计算机检索建库至 2021 年 7 月 2 日收录于中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据(WanFang Data)、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 的文献,收集关于 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年斑秃的研究。由两位研究员独立阅读、筛选和评价后,采用 Stata15.1 软件进行数据分析和处理。**结果** 共检索出 84 篇文献,根据纳入和排除标准,最终纳入 16 篇文献,均为单臂研究。Meta 分析结果显示:JAK 抑制剂治疗儿童和青少年斑秃的总有效率为 0.83[95%CI(0.71,0.93), $Z=15.12, P<0.01$]、良好反应率为 0.47[95%CI(0.18,0.78), $Z=4.01, P<0.01$]、部分反应率为 0.31[95%CI(0.03,0.69), $Z=2.50, P=0.01$]、不良反应发生率为 0.18[95%CI(0.00,0.48), $Z=2.07, P=0.04$]。常见不良反应有上呼吸道感染、氨基转移酶升高、头痛等,未见严重不良反应发生。**结论** JAK 抑制剂治疗儿童和青少年斑秃疗效显著、安全性较高。但由于本研究存在局限性,结果需更多高质量、大样本、多中心的临床试验进一步验证。

[关键词] 斑秃;儿童;青少年;Janus 激酶抑制剂;疗效;安全性;meta 分析

[中图法分类号] R758.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)19-3357-07

Meta analysis of efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in treatment of children and adolescents with alopecia areata*

WANG Beibei, KANG Jiaqi, WANG Junhui, XUAN Xiaomei[△]

(Department of Dermatology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of children and adolescents with alopecia areata. **Methods** The literatures were retrieved by computer from the databases, including China Biology Medicine (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Data, WanFang Data, PubMed, Embase and Cochrane Library, for collecting the studies on JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata in children and adolescents. The retrieval period was from the establishment of databases to July 2, 2021. Two researchers independently read, screened and evaluated the literatures. The Stata15.1 software was used for conducting the data analysis and processing. **Results** A total of 84 articles were retrieved, and 16 studies were finally included based on the inclusion and exclusion criteria, which were all single-arm studies. The meta analysis results showed that the total effective rate, good response rate, partial response rate and adverse reactions occurrence rate of JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata in children and adolescents were 0.83 [95%CI(0.71,0.93), $Z=15.12, P<0.01$], 0.47 [95%CI(0.18,0.78), $Z=4.01, P<0.01$], 0.31 [95%CI(0.03,0.69), $Z=2.50, P=0.01$] and 0.18 [95%CI(0.00,0.48), $Z=2.07, P=0.04$], respectively. The common adverse reactions were upper respiratory tract infection, aminotransferase elevation, headache, and no severe adverse reaction was found. **Conclusion** The efficacy of JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata in children and adolescents is significant with high safety. However, due to the limitations of this study, the results need to be further verified by more high-quality, large-sample and multi-center clinical trials.

[Key words] alopecia areata; children; adolescents; Janus kinase inhibitors; efficacy; safety; meta analysis

* 基金项目:河北省卫生健康委员会重点医学研究计划项目(20200121)。 作者简介:王贝贝(1994—),在读硕士研究生,主要从事皮肤病与性病学研究。 [△] 通信作者, E-mail: xuanxiaomei08@163.com。

斑秃 (alopecia areata, AA) 是一种非疤痕性脱发, 其发生机制为通过 T 淋巴细胞介导的自身免疫攻击毛囊^[1], 主要表现为头皮、面部及其他有毛发的皮肤上出现边界清晰的圆形或椭圆形脱发斑。根据毛发受累范围可将其分为局限性斑片状斑秃 (alopecia areata patchy, AAP)、全秃 (alopecia totalis, AT) 和普秃 (alopecia universalis, AU)。AA 在任何年龄均可发病, 患者焦虑和抑郁倾向较高^[2], 尤其是儿童和青少年患者更易产生严重的社会和心理影响, 因此, 及时、充分的治疗, 防止 AA 进一步发展至关重要。目前对于儿童和青少年 AA 患者的一线疗法为局部应用糖皮质激素, 但起效较慢。其他传统疗法还包括外用米诺地尔、局部或系统性的免疫抑制剂、免疫致敏剂等治疗^[3], 但还没有一种治疗方法能够持续有效或永久逆转脱发。近年来, 分子靶向疗法成为一种新的治疗方式, 如 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂, 它已被美国食品和药品监督局 (FDA) 批准用于治疗类风湿性关节炎和银屑病, 目前已经进入 AA 领域。一项 meta 分析显示, JAK 抑制剂对 72.4% 的成人 AA 起效, 头发开始生长的平均时间为 (2.2 ± 6.7) 个月, 头发完全再生平均时间为 (6.7 ± 2.2) 个月, 证实了 JAK 抑制剂在成人 AA 中的有效性, 尤其是对于重症 AA^[4]。近年来也报道了许多 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的研究, 但疗效不一。本研究通过整合国内外可获得的相关文献, 对 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的疗效和安全性进行 meta 分析, 从而为临床应用 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1) 研究类型: 随机对照试验 (RCT)、非 RCT、病例系列 (CS, 包括 ≥ 3 例患者) 和病例报告 (CR) 研究等; (2) 研究对象: 年龄 ≤ 18 岁且诊断为 AA、AT 和 AU 的患者; (3) 干预措施: 试验组接受外用或口服 JAK 抑制剂治疗; (4) 结局指标: 总有效率、良好反应率、部分反应率、不良反应发生率。

1.1.2 排除标准

(1) 综述、系统评价、评论、动物实验、基础研究; (2) 研究对象 > 18 岁; (3) 重复发表、信息不全或无法获取全文的文献; (4) 无明确的结局指标。

1.2 检索策略

采用主题词 + 自由词的检索策略, 使用中文检索词“斑秃”“鬼剃头”“油风”“儿童”“小儿”“幼儿”“未成年人”“Janus 激酶抑制剂”“JAK 激酶抑制剂”“托法替尼”“鲁索替尼”“巴瑞替尼”等和英文检索词“Alopecia areata”“Alopecia circumscripta”“Children”“Minors”“Juveniles”“Adolescents”“Pediatric”“Janus Kinase Inhibitors”“JAK Inhibitors”“Tofacitinib”“Ruxolitinib”“Baricitinib”等。检索以下数据库: 中国

生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方数据 (WanFang Data)、PubMed、Embase 和 Cochrane Library, 检索关于 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的文献, 检索时间为各数据库建库至 2021 年 7 月 2 日。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由两名有经验的研究者根据纳入和排除标准选取合格文献, 独立进行数据提取并交叉核对, 如有分歧, 讨论解决或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。数据提取主要内容: 文献的第一作者、发表年份、研究类型、AA 亚型、样本量、年龄、干预措施、疗程、疗效、不良反应、复发或加重情况。采用 MINORS (methodological index for non-randomized studies) 质量评价工具^[5], 对所纳入的文献进行质量评价。具体条目有: (1) 明确给出研究目的; (2) 纳入患者的连贯性; (3) 预期数据的收集; (4) 终点指标能恰当地反映研究目的; (5) 终点指标评价的客观性; (6) 随访时间是否充分; (7) 失访率低于 5%; (8) 是否估算了样本量。项目评分标准: 0 分, 未报告; 1 分, 报告但不充分; 2 分, 报告且充分。非 RCT 的理想分数为 16 分。

1.4 统计学处理

采用 Stata15.1 软件进行 meta 分析。以率及其 95% CI 作为疗效分析尺度指标, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Q 检验和 I^2 分析各纳入研究间的异质性, 若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 则认为各研究间不存在统计学异质性, 选用固定效应模型进行分析; 若 $P < 0.1$ 和 (或) $I^2 > 50\%$, 说明各研究间存在统计学异质性, 对主要结局指标先进行敏感性分析, 在排除方法学异质性后再选择随机效应模型进行 meta 分析。通过漏斗图评估发表偏倚, Begg's Test、Egger's Test 对漏斗图的对称性进行检验, 若 $P > 0.05$, 表示漏斗图对称, 纳入研究间不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索 7 个数据库, 共获得相关文献 77 篇 (CNKI 14 篇, PubMed 12 篇, Embase 50 篇, Cochrane Library 1 篇, CBM、VIP、WanFang Data 均为 0 篇), 同时人工检索获得 7 篇。剔除重复文献后剩余 56 篇, 排除综述、系统评价、评论和动物实验等文献后剩余 42 篇, 通过阅读摘要排除研究内容不吻合的文献后剩余 28 篇, 阅读 28 篇文献全文后, 剔除不符合纳入标准的文献 12 篇, 最终获得 16 篇文献^[6-21], 均为单臂研究, 文献检索与筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入 16 篇单臂研究^[6-21], 包括 2 篇 CT、7 篇 CS 和 7 篇 CR, 其中 7 篇 CR 汇总在一起作为合并案例 (Pooled cases) 组, 共计 10 项研究。纳入的 10 项研究中共 72 例患者 (AA 16 例、AT 18 例、AU 38 例),

其中JERJEN等^[14]的研究中有3例患者因疗程不足6个月被剔除,故最终参与疗效评价的患者共69例。10项研究中有2项研究干预措施为外用JAK抑制剂,其余均为口服JAK抑制剂,随访时间1.9~38.0个月。以脱发严重程度评分(Severity of Alopecia Tool score, SALT 评分)评价疗效,SALT评分改善<5%定义为对治疗无反应即“无效”,≥5%定义为对治疗有反应即“有效”,“有效”包括部分反应(评分改善<50%)和良好反应(评分改善≥50%)。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 纳入研究的质量评价

MINORS质量评价显示,纳入文献中终点指标评价的客观性、是否估算了样本量的报道信息较不充分,所有文献总评分为10~12分,为中等质量,见

表 2。

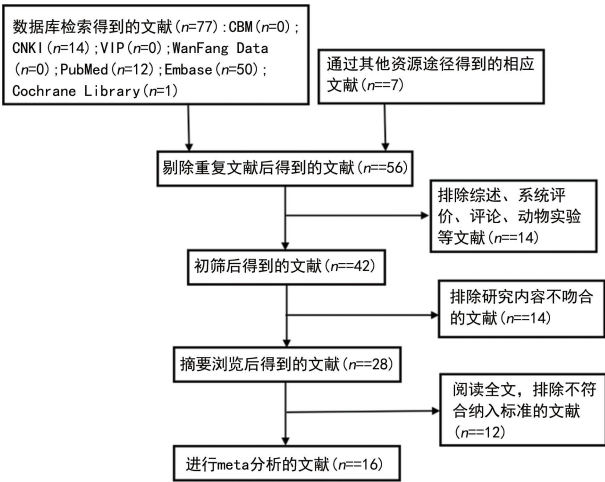


图 1 文献检索与筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	AA亚型	样本量	年龄[均值或中位数(范围),岁]	干预措施
CASTELO-SOCCIO 2017 ^[6]	CS	AU 7 例	7	14.9(12.0~18.0)	口服托法替尼 5 mg,每天 2 次
LIU 2019 ^[7]	CS	AT 1 例、AU 2 例	3	16.7(14.0~18.0)	口服鲁索替尼 10 mg,每天 2 次
MORALES-MIRANDA 2019 ^[8]	CS	AT 1 例、AU 2 例	3	14.3(13.0~16.0)	口服托法替尼 5 mg,每天 2 次
CRAIGLOW 2017 ^[9]	CS	AA 6 例、AT 1 例、AU 6 例	13	15.0(12.0~17.0)	口服托法替尼 5 mg,每天 2 次
CRAIGLOW 2019 ^[10]	CS	AT 1 例、AU 3 例	4	9.0(8.0~10.0)	口服托法替尼 5 mg,每天 2 次
DAI 2019 ^[11]	CS	AT 2 例、AU 1 例	3	4.3(4.0~5.0)	口服托法替尼 2.5 mg,每天 1 次
PUTTERMAN 2018 ^[12]	CT	AA 1 例、AT 4 例、AU 6 例	11	11.5(4.0~16.0)	外用 2%托法替尼
BAYART 2017 ^[13]	CT	AA 1 例、AT 2 例、AU 3 例	6	9.5(3.0~17.0)	外用 2%托法替尼(4 例),2%鲁索替尼(1 例),1%鲁索替尼(1 例)
JERJEN 2021 ^[14]	CS	AA 8 例、AT 4 例、AU 2 例	14	9.5(7.0~11.0)	口服托法替尼,每天平均 4.1 mg
Pooled cases 2018—2020 ^[15-21]	CR	AT 2 例、AU 6 例	8	13.8(8.0~17.0)	口服托法替尼(7 例)、鲁索替尼(1 例)

纳入研究	疗程[均值(范围),个月]	疗效(n)				不良反应	复发或加重(n)
		有效	良好反应	部分反应	无效		
CASTELO-SOCCIO 2017 ^[6]	8.9(5.0~18.0)	7	0	7	0	无	无
LIU 2019 ^[7]	15.3(5.0~31.0)	2	2	0	1	NA	NA
MORALES-MIRANDA 2019 ^[8]	6.0	3	1	2	0	上呼吸道感染 1 例	NA
CRAIGLOW 2017 ^[9]	6.5(2.0~16.0)	9	NA	NA	4	头痛 3 例,上呼吸道感染 4 例,肝氨基转移酶水平轻度升高 4 例	NA
CRAIGLOW 2019 ^[10]	8.5(6.0~15.0)	3	3	0	1	无	NA
DAI 2019 ^[11]	13.0(6.0~21.0)	3	3	0	0	上呼吸道感染 1 例,腹泻 2 例	NA
PUTTERMAN 2018 ^[12]	8.1(1.9~17.7)	8	3	5	3	无	NA
BAYART 2017 ^[13]	3.0~18.0	4	NA	NA	2	实验室指标轻度异常 2 例	NA
JERJEN 2021 ^[14]	14.7(7.0~38.0)	9	7	2	2	上呼吸道感染 4 例,嗜酸性粒细胞增多 5 例,肝氨基转移酶升高 5 例,持续性无症状高胆红素血症 1 例,低蛋白血症 1 例,高胆固醇血症 3 例,甘油三酯升高 1 例,尿素升高 3 例,高钾血症 3 例	NA
Pooled cases 2018—2020 ^[15-21]	8.6(5.0~19.0)	7	NA	NA	1	轻度头痛 1 例,蛋白尿 1 例	1

NA:未提及。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率

共纳入 10 项研究^[6-21], 经过异质性检验, $I^2=0$ 且 $P=0.68$, 纳入文献不存在异质性, 选择固定效应模型进行 meta 分析, 汇总的效应量为 0.83[95%CI (0.71, 0.93), $Z=15.12, P<0.01$], JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的总有效率为 83%, 见表 3。

表 2 纳入研究的质量评价(分)

纳入研究	A	B	C	D	E	F	G	H	总分
CASTELO-SOCCIO 2017 ^[6]	2	2	2	2	0	2	2	0	12
LIU 2019 ^[7]	2	2	2	2	0	1	2	0	11
MORALES-MIRANDA 2019 ^[8]	2	2	2	2	0	2	2	0	12
CRAIGLOW 2017 ^[9]	2	2	2	2	0	1	2	0	11
CRAIGLOW 2019 ^[10]	2	2	2	2	0	1	2	0	11
DAI 2019 ^[11]	2	2	2	2	0	2	2	0	12
PUTTERMAN 2018 ^[12]	2	2	2	2	0	1	2	0	11
BAYART 2017 ^[13]	2	2	1	2	0	1	2	0	10
JERJEN 2021 ^[14]	2	2	2	2	0	1	2	0	11
Pooled cases 2018—2020 ^[15-21]	2	2	1	2	0	1	2	0	10

A:明确给出研究目的;B:纳入患者的连贯性;C:预期数据的收集;D:终点指标能恰当地反映研究目的;E:终点指标评价的客观性;F:随访时间是否充分;G:失访率低于 5%;H:是否估算了样本量。

2.4.2 良好反应率

纳入的研究中 7 项^[6-8,10-12,14] 报道了治疗后良好反应的患者数, 经过异质性检验, $I^2=67.21\%$ 且 $P=0.01$, 纳入文献存在异质性, 对其进行敏感性分析, 发现无任何一项研究对本次 meta 分析的结果造成很大干扰, 具有较好稳定性, 见图 2。因此, 对这 7 项研究的异质性宽容接受, 选择随机效应模型进行 meta 分析, 得出 7 项研究汇总的效应量为 0.47[95%CI (0.18, 0.78), $Z=4.01, P<0.01$], JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的良好反应率为 47%, 见表 3。

2.4.3 部分反应率

纳入的研究中 7 项^[6-8,10-12,14] 报道了治疗后部分反应的患者数, 经过异质性检验, $I^2=77.43\%$ 且 $P<0.01$, 纳入文献存在异质性, 继续敏感性分析发现, 无任何一项研究对本次 meta 分析的结果造成很大的干扰, 具有较好稳定性, 见图 3。因此, 选择随机效应模型进行 meta 分析, 得出 7 项研究汇总的效应量为 0.31[95%CI (0.03, 0.69), $Z=2.50, P=0.01$], JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的部分反应率为 31%, 见表 3。

2.4.4 不良反应发生率

纳入的研究中 7 项^[6,8,10-13,15-21] 详细报道了每例患者不良反应发生情况, 经过异质性检验, $I^2=69.13\%$ 且 $P<0.01$, 纳入文献存在异质性, 继续敏感性分析后发现, 无任何一项研究对本次 meta 分析的结果造

成很大的干扰, 具有较好稳定性, 见图 4。因此, 选择随机效应模型进行 meta 分析, 得出 7 项研究汇总的效应量为 0.18[95%CI (0.00, 0.48), $Z=2.07, P=0.04$], JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的不良反应发生率为 18%, 见表 3。

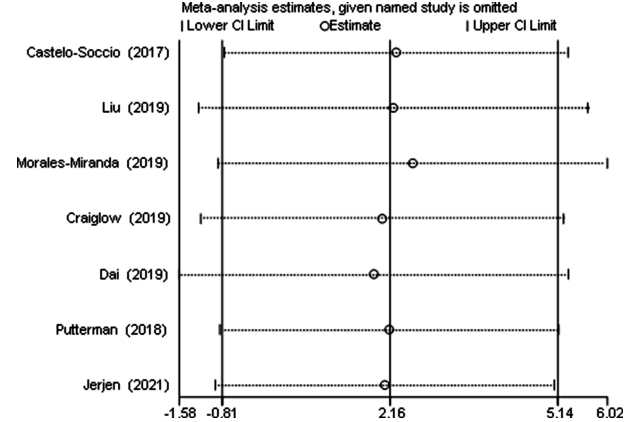


图 2 良好反应率的敏感性分析图

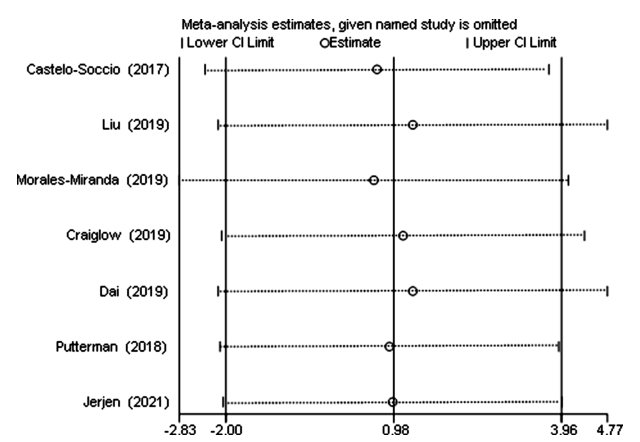


图 3 部分反应率的敏感性分析图

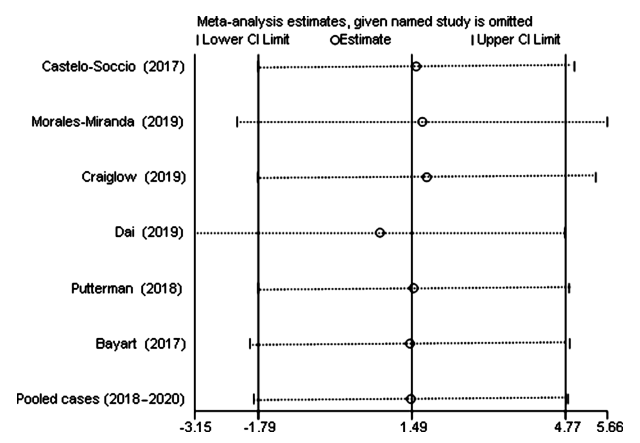


图 4 不良反应发生率的敏感性分析图

2.5 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制漏斗图考察本研究是否存在发表偏倚, 见图 5。更进一步, 对漏斗图进行对称性检验, Begg's Test 的 $P=0.204$, Egger's Test 的 $P=0.318$, 均 $P>0.05$, 意味着漏斗图对称, 提示本次研究存在发表偏倚可能性小, 其余指标所得结果相似。

表3 meta 分析结果汇总

结局指标	纳入研究(项)	异质性检验		效应模型	合并效应值(95%CI)	Z	P
		I ² (%)	P				
总有效率	10 ^[6-21]	0	0.68	固定效应	0.83(0.71,0.93)	15.12	<0.01
良好反应率	7 ^[6-8,10-12,14]	67.21	0.01	随机效应	0.47(0.18,0.78)	4.01	<0.01
部分反应率	7 ^[6-8,10-12,14]	77.43	<0.01	随机效应	0.31(0.03,0.69)	2.50	0.01
不良反应发生率	7 ^[6,8,10-13,15-21]	69.13	<0.01	随机效应	0.18(0.00,0.48)	2.07	0.04

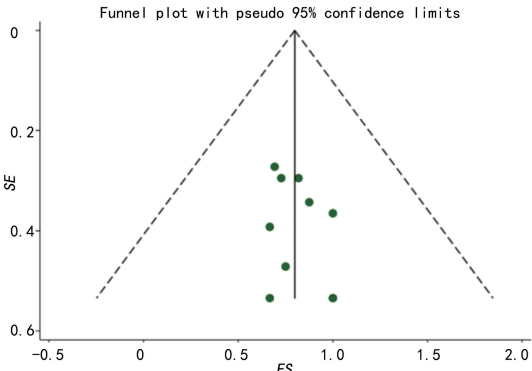


图5 总有效率的漏斗图

3 讨 论

AA 是一种非疤痕性、炎症性、自身免疫性脱发，其全球发病率为 0.57%~3.8%^[22]，11%~50% 的病例发生在儿童时期。其中，约 20% 的病例始于婴儿期^[23]。AA 是仅次于特应性皮炎和病毒性疣的第 3 种儿童最常见皮肤病^[24]。儿童和青少年是 AA 患者中的特殊群体，其发病机制与发病原因较成人患者更加复杂及多样化，可能与遗传、自身免疫、精神因素、EB 病毒感染及微量元素缺乏有关^[25]，其预后不佳。由于儿童和青少年正处于心智尚未足够成熟时期，AA 这一毁容性疾病会给患儿造成巨大的精神压力和心理负担，从而影响身心健康。在一项病例对照研究中，BILGIÇ 等^[26]发现，AA 对儿童和青少年心理的影响因头皮受累的严重程度及焦虑和抑郁情绪的存在而加剧。因此一旦确诊为 AA，应尽早干预，以避免患者产生过重的心理负担，影响生活质量。目前关于儿童和青少年 AA 治疗的临床试验数量有限，大多涉及局部应用糖皮质激素^[27-29]，常与米诺地尔联合提高疗效^[30]。系统应用激素及免疫抑制剂可能有效，但长期使用会出现众多不良反应，如生长发育延迟、代谢紊乱及降低骨密度等，故儿童和青少年患者慎用^[31-32]。其他疗法包括接触致敏剂、准分子激光和富血小板血浆疗法（PRP）等，但目前研究结果有限^[33]。

近年来，靶向治疗在许多免疫性炎症疾病中取得了显著效果。随着对 AA 分子发病机制进一步的理解，靶向治疗也逐渐在 AA 领域展开。目前研究表明，AA 的发病机制涉及 CD8⁺ T 淋巴细胞对毛囊的攻击^[34]。已知一组细胞因子，包括依赖于 JAK-信号转导及激活因子转录（STAT）途径的干扰素（IFN）-γ

和白细胞介素（IL）-15，它们可激活 CD8⁺ T 淋巴细胞的毒性活性，促使其识别、攻击并杀伤毛囊上皮细胞，生长期乳头细胞凋亡，提前进入休止期，最终导致脱发。而 JAK 抑制剂可阻断 JAK-STAT 信号传导通路，影响 T 淋巴细胞的免疫反应，抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞产生 IFN-γ，减少 IL-15 的表达，使毛囊免疫反应中止^[34]，这为 AA 的治疗提供了新思路。JAK 家族中有 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2（TYK2）4 个成员，JAK1 主要介导炎症性疾病相关的信号传导，JAK2 主要介导造血过程相关的信号传导，而 JAK3 在免疫炎症性疾病的发生、发展中有着重要的作用^[35]。目前，研究较多的 JAK 抑制剂主要有托法替尼、鲁索替尼、巴瑞替尼，其中托法替尼对 JAK1、JAK2 和 JAK3 均有抑制作用，但主要抑制 JAK3，而鲁索替尼和巴瑞替尼主要抑制 JAK1 和 JAK2^[36]。JABBARI 等^[37]在小鼠中证明 JAK-STAT 通路参与了 AA 的发病，并成功应用 JAK 抑制剂逆转 AA。一项基于成人 AA 的 meta 分析显示：JAK 抑制剂治疗 AA 的有效率为 72.4%，并发现其疗效与给药途径有关（口服比外用有效率高 4 倍），而与患者的年龄、性别、病程、AA 亚型和 JAK 抑制剂种类等无明显相关性；复发率较低，复发多与停药有关；不良反应发生率也较低，最常见的是上呼吸道感染和尿路感染^[4]。

本文纳入了关于 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的文献，对其疗效和安全性进行 meta 分析，结果显示：（1）JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 显著有效，总有效率为 83%，良好反应率为 47%，部分反应率为 31%，仅有 1 例患者在治疗过程中出现病情复发，怀疑可能与药物使用剂量不足有关；（2）JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 安全性较高，不良反应发生率为 18%，主要有上呼吸道感染、肝氨基转移酶升高、嗜酸性粒细胞增多、头痛、胆固醇升高、尿素升高及血钾升高，偶见腹泻、蛋白尿和甘油三酯升高，一般无需特殊处理，停药后均可好转，不会对患者造成远期伤害。由于 JAK 抑制剂在免疫抑制的同时削弱了 IFN 及自然杀伤细胞（NK 细胞）的肿瘤监测功能，故长期服用可能会增加肿瘤的发病风险^[38]。因此，基于治疗方法的安全性和针对性来考虑，外用 JAK 抑制剂也可作为 AA 的理想疗法，尤其是对于轻至中度儿童和青少年 AA 患者。本研究纳入的患者多为重度

AA(包括 AT、AU),故多选择口服 JAK 抑制剂。

本研究虽然说明了 JAK 抑制剂治疗儿童和青少年 AA 的疗效及安全性,但仍有以下几点不足:(1)纳入的文献均为单臂研究,缺乏 RCT,合并结果可能存在一些异质性;(2)大多数研究样本量小,不能避免选择偏倚;(3)纳入研究均来自国外,这可能导致区域性偏倚;(4)多数研究没有进行较长时间的随访,对于评估 JAK 抑制剂治疗的远期疗效和安全性还存在不足。因此,未来还需要更多高质量、大样本、多中心 RCT 来进一步验证本研究结论。

参考文献

- [1] 周静,丁杨峰,杨勤萍,等. T 细胞因子在斑秃发病中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志,2010,24(1):23-26.
- [2] DAVEY L, CLARKE V, JENKINSON E. Living with alopecia areata: an online qualitative survey study[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(6): 1377-1389.
- [3] AFFORD R, LEUNG A, LAM J M. Pediatric alopecia areata[J]. Curr Pediatr Rev, 2021, 17(1):45-54.
- [4] PHAN K, SEBARATNAM D F. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(5):850-856.
- [5] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9):712-716.
- [6] CASTELO-SOCCIO L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(4):754-755.
- [7] LIU L Y, KING B A. Ruxolitinib for the treatment of severe alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(2):566-568.
- [8] MORALES-MIRANDA A Y, BUENO-ARIAS G M, AGUIRRE-FÉLIX Ó, et al. Tofacitinib as a treatment of alopecia areata in adolescents [J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 2019, 76(4):182-187.
- [9] CRAIGLOW B G, LIU L Y, KING B A. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(1):29-32.
- [10] CRAIGLOW B G, KING B A. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(2):568-570.
- [11] DAI Y X, CHEN C C. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(4):1164-1166.
- [12] PUTTERMAN E, CASTELO-SOCCIO L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(6):1207-1209. e1.
- [13] BAYART C B, DENIRO K L, BRICHTA L, et al. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(1):167-170.
- [14] JERJEN R, MEAH N, TRINDADE D L, et al. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: a retrospective study[J]. Pediatr Dermatol, 2021, 38(1):103-108.
- [15] BERBERT FERREIRA R, FERREIRA S B, SCH EINBERG M A. An excellent response to tofacitinib in a Brazilian adolescent patient with alopecia areata: a case report and a review of the literature[J]. Clin Case Rep, 2019, 7(12):2539-2542.
- [16] BROWN L, SKOPIT S. An excellent response to tofacitinib in a pediatric alopecia patient: a case report and review[J]. J Drugs Dermatol, 2018, 17(8):914-917.
- [17] PETERSON D M, VESELY M D. Successful treatment of alopecia totalis with ruxolitinib in a preadolescent patient [J]. JAAD Case Rep, 2020, 6(4):257-259.
- [18] PATEL N U, OUSSEDIK E, GRAMMENOS A, et al. A case report highlighting the effective treatment of alopecia universalis with tofacitinib in an adolescent and adult patient[J]. J Cutan Med Surg, 2018, 22(4):439-442.
- [19] CHIANG A, ORTENZIO F, JUHASZ M, et al. Balance of tofacitinib efficacy and disease flare in the treatment of alopecia universalis: a case report and review of the literature[J]. JAAD Case Rep, 2018, 4(7):733-736.
- [20] AKDOGAN N, ERSOY-EVANS S, DOĞAN S, et al. Experience with oral tofacitinib in two adolescents and seven adults with alopecia areata [J]. Dermatol Ther, 2019, 32(6):e13118.
- [21] DINCER R D, EMEKSIZ M, ERDOGAN F G,

- et al. Experience with oral tofacitinib in severe alopecia areata with different clinical responses [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20 (9): 3026-3033.
- [22] SIMAKOU T, BUTCHER J P, REID S, et al. Alopecia areata: a multifactorial autoimmune condition[J]. *J Autoimmun*, 2019, 98: 74-85.
- [23] SHARMA V K, KUMAR B, DAWN G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India [J]. *Pediatr Dermatol*, 1996, 13 (5): 372-377.
- [24] NANDA A, AL-HASAWI F, ALSALEH Q A. A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: an analysis of 10,000 cases[J]. *Pediatr Dermatol*, 1999, 16(1): 6-11.
- [25] 苏婷, 钟江. 儿童斑秃的中西医治疗进展[J]. *广西中医药大学学报*, 2017, 20(4): 63-65.
- [26] BILGIÇ Ö, BILGIÇ A, BAHALI K, et al. Psychiatric symptomatology and health-related quality of Life in children and adolescents with alopecia areata [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(11): 1463-1468.
- [27] JUNG K E, GYE J W, PARK M K, et al. Comparison of the topical FK506 and clobetasol propionate as first-line therapy in the treatment of early alopecia areata [J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(12): 1487-1488.
- [28] LENANE P, MACARTHUR C, PARKIN P C, et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(1): 47-50.
- [29] GOLDBERG L J, CASTELO-SOCCIO L A. Alopecia: kids are not just little people [J]. *Clin Dermatol*, 2015, 33(6): 622-630.
- [30] STOEHR J R, CHOI J N, COLAVINCENZO M, et al. Off-Label use of topical minoxidil in alopecia: a review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2019, 20(2): 237-250.
- [31] FRIEDLAND R, TAL R, LAPIDOTH M, et al. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study[J]. *Dermatology*, 2013, 227(1): 37-44.
- [32] 肖媛媛, 孙玉娟. 儿童斑秃治疗进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2014, 28(10): 1069-1071.
- [33] BARTON V R, TOUSSI A, AWASTHI S, et al. Treatment of pediatric alopecia areata: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(6): 1318-1334.
- [34] DAMSKY W, KING B A. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(4): 736-744.
- [35] ERDURAN F, ADISEN E, AKSAKAL A B. Excellent response to tofacitinib treatment in a patient with alopecia universalis[J]. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2017, 26(2): 47-49.
- [36] SCHWARTZ D M, KANNO Y, VILLARINO A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 843-862.
- [37] JABBARI A, DAI Z, XING L. Targeting of JAK3 prevents onset of murine alopecia areata. *Immunology I: adaptive immunity abstracts*[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132: S97-107.
- [38] 李安琪, 孟宪芙, 刘军连, 等. Janus 激酶抑制剂治疗斑秃的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(5): 592-595.

(收稿日期: 2021-12-18 修回日期: 2022-07-02)