

# 佐匹克隆对比艾司唑仑治疗失眠症的疗效与安全性的Meta分析<sup>△</sup>

闫薇薇\*,徐国良#,徐卉,秦玲(吉林大学第一医院二部心血管内科,长春 130031)

中图分类号 R286.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4151-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.07

**摘要** 目的:系统评价佐匹克隆对比艾司唑仑治疗失眠症的疗效与安全性。方法:计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库、Ovid-medline全文数据库、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊库、维普数据库、中国生物医学文献数据库中佐匹克隆对比艾司唑仑治疗失眠症的疗效与安全性的随机对照试验(RCT),提取资料后采用Rev Man 5.1.6统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计703例患者。Meta分析结果显示,佐匹克隆治疗失眠症的有效率显著高于艾司唑仑[OR=2.31,95%CI(1.41,3.81), $P<0.05$ ],不良反应发生率显著低于艾司唑仑[OR=0.32,95%CI(0.21,0.49), $P<0.05$ ],两组比较差异有统计学意义。结论:佐匹克隆治疗失眠症的疗效与安全性均优于艾司唑仑。由于纳入研究较少,该结论尚需大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

**关键词** 佐匹克隆;艾司唑仑;失眠症;Meta分析

## Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Zopiclone Versus Estazolam in the Treatment of Insomnia

YAN Wei-wei, XU Guo-liang, XU Hui, QIN Ling (Dept. of Cardiology, Second Part of First Hospital, Jilin University, Changchun 130031, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of zopiclone vs. estazolam in the treatment of insomnia systematically. METHODS: Retrieved from Cochrane library, Ovid-medline, PubMed, EMbase, CNKI, Wanfang database, VIP and CBM, the randomized controlled trials (RCTs) about therapeutic efficacy and safety of zopiclone vs. estazolam in the treatment of insomnia were collected, and Rev Man 5.1.6 software was used for Meta-analysis after data extraction. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 703 patients. Results of Meta-analysis demonstrated that effective rate of zopiclone was higher than estazolam in the treatment of insomnia [OR=2.31, 95%CI(1.41,3.81), $P<0.05$ ]; the incidence of ADR was lower than estazolam [OR=0.32, 95%CI(0.21,0.49), $P<0.05$ ]; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy and safety of zopiclone is better than estazolam group in the treatment of insomnia. Large-scale high quality RCTs are required for further study due to few studies is included.

**KEY WORDS** Zopiclone; Estazolam; Insomnia; Meta-analysis

随着现代社会生活节奏的加快,睡眠已经成为世界性的问题,睡眠质量亦严重影响了人们的生活质量。睡眠状况不佳不仅容易造成注意力、判断力、记忆力和工作能力的下降,还可引起抑郁、焦虑和恐惧心理等。失眠症是一种十分普遍的睡眠障碍,是指无法入睡或无法保持睡眠状态,导致睡眠不足而引起人的疲劳感,不安、全身不适、无精打采,反应迟缓、头痛,注意力不集中等症状,该病最大影响是精神方面的,严重的还会导致精神分裂。长期失眠可危害身心健康,影响生活质量,也是发生意外事故和死亡的高危因素。美国睡眠障碍研究中心指出,失眠症在人群中的发病率高于35%,其中短期失眠症患者约占20%~40%,慢性失眠症患者占10%~15%<sup>[1]</sup>。佐匹克隆与艾司唑仑已被临床广泛用于治疗失眠症,

但两种药物对比治疗失眠症的研究均为小规模临床试验,数据零散,说服力不足。目前,尚无比较两种药物的系统评价,因此本研究采用Meta分析方法对佐匹克隆对比艾司唑仑治疗失眠症的疗效与安全性进行系统评价,以为临床用药提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 纳入国内、外关于佐匹克隆对比艾司唑仑治疗失眠症的随机对照试验(RCT),各文献研究方法相似,有综合的统计指标。

1.1.2 研究对象 纳入符合中国精神障碍诊断分类与标准(第3版)的失眠症患者<sup>[2]</sup>。所有患者均意识清楚,性别不限,能配合完成问卷调查。排除精神障碍和躯体疾病所致的失眠。

△ 基金项目:吉林省科技发展计划项目(No. 200905138)

\* 护师。研究方向:循证医学。电话:0431-84808227。E-mail: glxumail@163.com。

# 通信作者:主治医师,硕士。研究方向:临床医学。E-mail: glx-ublog@sohu.com。

本栏目协办

绍兴县辉瑞医疗科技有限公司

地址:浙江省绍兴市柯桥群贤路蓝天商业中心2号楼四单元916室  
电话:0575-88265362 邮编:312030

1.1.3 干预措施 治疗组采用佐匹克隆治疗,对照组采用艾司唑仑治疗。用药剂量不限。排除联合用药及非RCT的研究。

1.1.4 结局指标 临床疗效(有效率)和不良反应发生率。临床疗效采用睡眠障碍量表(SSRS)评定,以SSRS的减分率计算有效率;不良反应采用副反应量表(TESS)评定<sup>[9]</sup>,以TESS得分率计算不良反应发生率。

此外还排除:(1)无具体数据的报告;(2)未设对照组的研究;(3)治疗组干预措施除硝苯地平以外还实施了对照组未使用的其他治疗方法的研究;(4)统计学方法不恰当的研究;(5)试验设计不严谨的研究(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交待不清楚或者不全面等);(6)重复发表的文献;(7)同一人群资料的重复研究结果。

## 1.2 检索策略

按照“Cochrane 协作网工作手册5.1.6”的要求计算机检索Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(2012年第01期)<sup>[10]</sup>、Ovid-medline 全文数据库(建库时间-2012.03)、PubMed(建库时间-2012.03)、EMbase(建库时间-2012.03)、中国期刊全文数据库(CNKI,建库时间-2012.03)、万方数字化期刊库(建库时间-2012.03)、维普数据库(VIP,建库时间-2012.03)、中国生物医学文献数据库(CBM,建库时间-2012.03)。中文检索词:“佐匹克隆”“艾司唑仑”“失眠”;英文检索词:“zopiclone”“estazolam”“insomnia”等。通过查到的文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索作为补充。

## 1.3 资料提取与质量评价

由两名系统评价员独立完成文献的选择和资料提取,并采用盲法(即隐去那些对资料提取者可能产生影响的因素,如期刊名、作者、作者单位、基金资助等情况),以减少选择偏倚。两名系统评价员首先独立阅读文章题目,对相关文献先阅读摘要,若符合纳入标准,则阅读全文。用自拟表格独立提

取资料,交叉核对,保证数据收集的质量,如果对资料评价意见不一致,两人进行讨论或请教专家协助解决。对缺少的资料尽量与原作者联系予以补充。对纳入研究偏倚的危险性由两位研究者独立完成,按照“Cochrane Reviewer's Handbook 5.0”手册描述的方法评估纳入研究的偏倚风险,若有歧义,协商解决。质量评价使用Jadad等制定的量表进行评价,内容包括随机方法、盲法、分配隐藏、减员偏倚(退出或者失访)及研究的基线情况<sup>[9]</sup>。

## 1.4 统计学方法

应用Cochrane Collaboration提供的系统评价软件Rev-Man 5.1.6对文献数据进行统计学处理、分析。结果以对原始计量数据计算加权后的合并比值比(OR)及其95%可信区间(CI)作为疗效分析的统计量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究结果之间是否存在统计学异质性。如果各研究之间存在统计学同质性,即 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型(Fixed effects models)进行Meta分析;如果各研究之间存在统计学异质性,即 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,则采用随机效应模型(Random effects models)进行Meta分析,最后计算合并结果。

## 1.5 发表偏倚评估

发表偏倚性存在与否的判断方法有手工计算失安全系数法和统计软件绘制倒漏斗图法。本研究以有效率和不良反应发生率的效应量OR值为横坐标,以 $SE(\log(OR))$ 值为纵坐标绘制倒漏斗图<sup>[6-7]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

共检索到以佐匹克隆和艾司唑仑分别为试验组和对照组的文章共87篇,阅读全文后,根据本研究的纳入与排除标准,最终纳入7项研究<sup>[8-14]</sup>。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of include studies

第一作者及发表年份	研究设计	组别	研究例数	退出例数	剂量和用法	疗程,d	有效率,%	不良反应发生率,%
刘振东 <sup>[8]</sup> (2002)	随机双盲	治疗组	77	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	14	93.5	3.9
		对照组	76	0	艾司唑仑1.0 mg, qd, po		77.6	5.3
范超平 <sup>[9]</sup> (2005)	随机对照	治疗组	50	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	14	96.0	14.0
		对照组	50	0	艾司唑仑1.0 mg, qd, po		76.0	18.0
骆泽宇 <sup>[10]</sup> (2009)	随机对照	治疗组	60	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	7	85.0	28.3
		对照组	60	0	艾司唑仑2.0 mg, qd, po		83.3	58.3
蒋庆仪 <sup>[11]</sup> (2010)	随机对照	治疗组	30	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	28	97.0	23.3
		对照组	30	0	艾司唑仑2.0 mg, qd, po		90.0	56.7
任菁 <sup>[12]</sup> (2010)	随机对照	治疗组	46	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	14	97.9	6.5
		对照组	48	0	艾司唑仑1.0 mg, qd, po		95.8	31.3
郝泉 <sup>[13]</sup> (2011)	随机对照	治疗组	42	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	14	83.3	9.5
		对照组	42	0	艾司唑仑1.0 mg, qd, po		81.0	11.9
王敬兰 <sup>[14]</sup> (2011)	随机双盲	治疗组	46	0	佐匹克隆7.5 mg, qd, po	14	97.8	6.5
		对照组	46	0	艾司唑仑1.0 mg, qd, po		95.9	32.6

## 2.2 纳入研究质量评价

纳入的7项研究设计类型均为RCT,均报道了随机化方法<sup>[8-14]</sup>,2项研究报道了盲法<sup>[8,14]</sup>,2项研究Jadad计分为4分<sup>[8,14]</sup>,其余均为2分。纳入研究质量评价详见表2。

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 7项研究(合计703例患者)报道了有效率<sup>[8-14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.33, I^2 = 14\%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异

有统计学意义[OR=2.31,95%CI[1.41,3.81], $P < 0.05$ ],提示佐匹克隆治疗失眠症的疗效优于艾司唑仑。

2.3.2 不良反应发生率 7项研究(合计703例患者)报道了不良反应发生率<sup>[8-14]</sup>,治疗组主要表现为口苦、口干、头晕、头痛、食欲不振等,对照组主要表现为头晕、乏力、食欲不振、嗜睡等。各研究间不良反应发生率无统计学异质性( $P = 0.25, I^2 = 23\%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[OR=0.32,95%CI(0.21,

0.49),  $P < 0.05$ ], 提示佐匹克隆治疗失眠症的安全性优于艾司唑仑。

表2 纳入研究质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	基线	失访/退出	Jadad评分
刘振东 <sup>[8]</sup>	不充分	不充分	双盲	可比	无失访	4
范超平 <sup>[9]</sup>	不充分	不充分	未提及	可比	无失访	2
骆泽宇 <sup>[10]</sup>	不充分	不充分	未提及	可比	无失访	2
蒋庆仪 <sup>[11]</sup>	不充分	不充分	未提及	可比	无失访	2
任菁 <sup>[12]</sup>	不充分	不充分	未提及	可比	无失访	2
郝泉 <sup>[13]</sup>	不充分	不充分	未提及	可比	无失访	2
王敬兰 <sup>[14]</sup>	不充分	不充分	双盲	可比	无失访	4

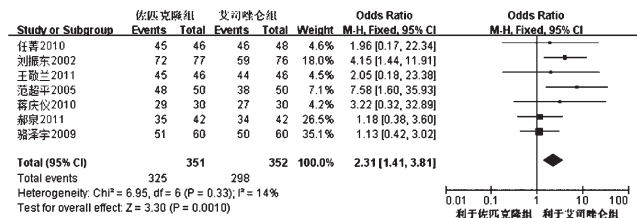


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

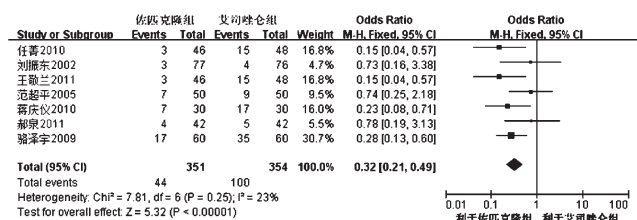


图2 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

#### 2.4 发表偏倚

本研究以有效率和不良反应发生率的效应量OR值为横坐标,以SE(log(OR))值为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图3、图4。

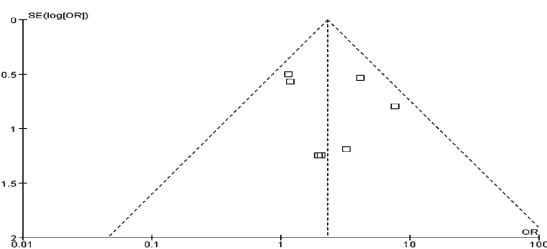


图3 两组患者有效率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of effective rate in 2 groups

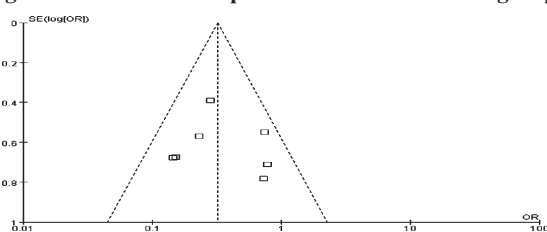


图4 两组患者不良反应发生率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the incidence of ADR in 2 groups

由图3、图4可见,所绘制的倒漏斗图左右基本对称,提示尚且不能认为目前的研究资料存在发表偏倚。

### 3 讨论

佐匹克隆为新一代非苯并二氮杂革类镇静催眠药,属吡唑并嘧啶类化合物,作用于苯并二氮杂革 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)亚型A受体而具有改善睡眠的作用。该药口服后达峰快,消除半衰期短,约1 h左右。国外临床试验证实,该药物在维持正常睡眠阶段的同时,对快动眼睡眠无影响,与苯并二氮杂革类镇静催眠药相比,该药具有促使入睡快,成瘾性、停药后戒断反应和反弹性失眠均较少的特点<sup>[15]</sup>。笔者对纳入研究的7项RCT的数据进行提取及Meta分析,结果表明佐匹克隆和艾司唑仑治疗失眠症都能有效地改善睡眠不足、提高睡眠质量、改善失眠症状,但佐匹克隆相比艾司唑仑的疗效更加显著( $P < 0.05$ )。在安全性方面,两组药物均存在不同程度的不良反应,但佐匹克隆组患者的不良反应发生率要显著低于艾司唑仑组( $P < 0.05$ )。佐匹克隆组主要存在口苦、口干、头晕、头痛、食欲不振等不良反应,艾司唑仑组主要存在头晕、乏力、食欲不振、嗜睡等不良反应。所有患者不良反应均轻微,能耐受,无一例患者因不良反应退出试验。

由于本系统评价纳入研究的质量不高(仅有2篇Jadad评分为4分,其余均为2分),而且7项研究均未描述具体的随机方法,亦未提及随机方案隐藏,因此易产生选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚。但倒漏斗图结果表明尚不能认为目前的研究资料存在发表偏倚。

综上所述,佐匹克隆治疗失眠症的疗效与安全性均优于艾司唑仑。但是,由于纳入研究较少,此结论尚需大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

#### 参考文献

- [1] Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE Jr. Treatment of primary insomnia[J]. *J Am Board Fam Pract*, 2004, 17(3): 212.
- [2] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍诊断分类与标准[S]. 济南: 山东科技出版社, 2001: 118.
- [3] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121.
- [4] Sackett DL, Clarke M, Oxman AD, et al. *Cochrane Reviewers, Handbook 4.2, In Renew Manager*[M]. Versions 4.2. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2002: 13.
- [5] Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1.
- [6] 德英, 洪旗, 刘关键, 等. Meta分析中发表性偏倚的识别与处理[J]. *中国循证医学杂志*, 2003, 3(1): 45.
- [7] 周旭毓, 方积乾. Meta分析的常见偏倚[J]. *循证医学*, 2002, 2(4): 216.
- [8] 刘振东, 刘欣. 国产佐匹克隆与艾司唑仑治疗失眠症的双盲对照研究[J]. *临沂医学专科学校学报*, 2002, 24(6): 419.
- [9] 范超平, 陈琼, 李丹, 等. 佐匹克隆治疗失眠症的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2005, 9(1): 114.
- [10] 骆泽宇. 佐匹克隆治疗失眠症的临床效果观察[J]. *广西医*

# 复方苦参注射液辅助放化疗治疗肿瘤的疗效与安全性的系统评价<sup>Δ</sup>

苏 瑞<sup>1\*</sup>, 李 玲<sup>2#</sup>, 徐宏彬<sup>2</sup>, 黄 芳<sup>2</sup>(1.安徽中医药大学,合肥 230038;2.同济大学附属第十人民医院,上海 200072)

中图分类号 R286;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4154-09  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.08

**摘要** 目的:系统评价复方苦参注射液辅助治疗肿瘤的疗效与安全性。方法:计算机检索 Cochrane 临床试验资料库、Medline、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国 Cochrane 中心临床对照试验资料数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库中 2012 年 10 月以前发表的文献,收集复方苦参注射液辅助放化疗治疗肿瘤的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验,由两名评价者独立评价纳入研究的文献和提取资料后,采用 Rev Man 5.0 统计学软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 82 项 RCT,合计 5 921 例患者。Meta 分析结果显示,复方苦参注射液辅助放化疗治疗肿瘤可以显著提高患者的总体反应率[RR=1.36,95%CI(1.29,1.44), $P<0.01$ ]、临床受益[RR=1.39,95%CI(1.29,1.50), $P<0.01$ ]、生存质量评分[RR=1.65,95%CI(1.52,1.78), $P<0.01$ ]、1 年期生存率[RR=1.41,95%CI(1.23,1.63), $P<0.01$ ]、2 年期生存率[RR=1.75,95%CI(1.23,2.48), $P<0.01$ ],显著降低患者放化疗的毒副作用,提高患者耐受性。结论:复方苦参注射液辅助放化疗治疗肿瘤可提高患者的近期疗效、临床受益和生存质量,并具有一定的减毒作用。由于纳入研究方法学质量不高,该结论有待多中心、大样本、高质量的 RCT 进一步证实。

**关键词** 复方苦参注射液;恶性肿瘤;系统性评价

## A Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Adjuvant Therapy of Compound *Sophora flavescens* Injection in the Treatment of Tumor

SU Rui<sup>1</sup>, LI Ling<sup>2</sup>, XU Hong-bin<sup>2</sup>, HUANG Fang<sup>2</sup>(1.Anhui University of TCM, Hefei 230038, China; 2.The Affiliated Tenth People's Hospital, Tong ji University, Shanghai 200072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of Compound *Sophora flavescens* injection in the treatment of tumor. METHODS: Retrieved from Cochrane Centre Database, Medline, EMbase, CBM, CNKI, Cochrane Controlled Trials Register, SWIC and Wanfang database during Oct. 2012, RCTs about Compound *S. flavescens* injection combined with chemotherapy vs. chemotherapy alone were collected. Data were extracted and evaluated by two reviewers independently with designed extraction form and Rev Man 5.0 software was used for data analysis. RESULTS: 82 RCTs were included, involving 5 921 patients. Meta-analysis showed that Compound *S. flavescens* injection combined with chemotherapy can improve total response rate [RR=1.36, 95% CI(1.29, 1.44),  $P<0.01$ ], clinical benefit response [RR=1.39, 95% CI(1.29, 1.50),  $P<0.01$ ], KPS [RR=1.65, 95% CI(1.52, 1.78),  $P<0.01$ ], 1 year survival rate [RR=1.41, 95% CI(1.23, 1.63),  $P<0.01$ ] and 2 year survival rate [RR=1.75, 95% CI(1.23, 2.48),  $P<0.01$ ] significantly, reduced toxic side effect and improve patient's tolerance. CONCLUSIONS: Compound *S. flavescens* injection combined with chemotherapy in the treatment of tumor improves the short-term curative effect, clinical benefit and life quality, and decrease the toxicity of chemotherapy. High quality randomized controlled trials should be performed due to the low quality of included trials.

**KEY WORDS** Compound *Sophora flavescens* injection; Malignant tumor; Systematic review

肿瘤是人类健康的大敌,是临床三大死亡原因之一,全世界每年死于癌症的患者仅次于心、脑血管疾病患者。目前,放化疗仍然是临床上治疗恶性肿瘤的主要方法,但长期应用易

产生耐药性、毒副反应大,严重影响了患者的生存质量,不利于患者的继续治疗和康复。因此,降低放化疗的毒副作用,提高放化疗疗效已成为肿瘤治疗的一个重要研究内容。目前,

- 学,2009,31(6):854.  
[11] 蒋庆仪,冯婧.佐匹克隆和艾司唑仑治疗失眠症临床疗效观察[J].临沂医学专科学校学报,2002,24(6):819.  
[12] 任菁,高永红,张英.佐匹克隆和艾司唑仑治疗失眠症临

- 床疗效比较[J].中国现代医药杂志,2010,12(7):56.  
[13] 郝泉,李明,周其华,等.佐匹克隆片治疗原发性睡眠障碍的临床疗效观察[J].医学信息,2011,24(12):34.  
[14] 王敬兰.佐匹克隆与艾司唑仑治疗老年失眠症的疗效[J].中国老年学杂志,2011,31(8):1 468.  
[15] Weitzel KW, Wickman JM, Augustin SG, et al. Zaleplon: a pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic agent for the treatment of insomnia[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(11): 1 254.

Δ 基金项目:上海市药学会上海医院药学科科研基金资助项目(No. 2012-YY-01-02)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:021-66303439。E-mail: hellosr@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学和药事管理。电话:021-66301851。E-mail: syliling2004@126.com

(收稿日期:2013-07-03 修回日期:2013-08-13)