

# 普拉克索添加治疗帕金森病的疗效和安全性的系统评价

司霞<sup>1,2\*</sup>, 陈月<sup>1</sup>, 李英<sup>1,2</sup>, 冯婉玉<sup>1#</sup> (1. 北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 2. 北京大学医学部药事管理与临床药学系, 北京 100191)

中图分类号 R742.5; R971<sup>+.5</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4163-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.09

**摘要** 目的: 系统评价普拉克索添加治疗帕金森病(PD)的疗效与安全性。方法: 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库, 收集普拉克索添加治疗PD的随机对照试验(RCT), 采用Rev Man 5.1统计软件对纳入研究的相关数据进行Meta分析。结果: 共纳入14项RCT, 合计1 852例患者。Meta分析结果显示, 普拉克索联合左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂治疗PD可以显著提高患者总有效率[OR=3.45, 95% CI(2.46, 4.85),  $P<0.01$ ], 提高患者日常生活活动能力总评分(UPDRS II) [MD=-1.38, 95% CI(-2.05, -0.71),  $P<0.01$ ] 和运动检查总评分(UPDRS III) [MD=-5.71, 95% CI(-9.25, -2.17),  $P<0.01$ ], 减少患者每日服用左旋多巴的剂量[MD=-167.42, 95% CI(-207.94, -126.90),  $P<0.01$ ], 与对照组比较, 差异均有统计学意义。此外, 普拉克索不增加患者恶心、呕吐、体位性低血压、眩晕和嗜睡的发生率, 但可能增加异动症[OR=2.21, 95% CI(1.66, 2.95),  $P<0.01$ ]、幻觉[OR=3.22, 95% CI(2.04, 5.09),  $P<0.01$ ]和失眠[OR=1.52, 95% CI(1.00, 2.32),  $P=0.05$ ]的发生率。结论: 普拉克索添加治疗PD疗效显著, 但部分不良反应发生率亦会增加。由于纳入研究的质量不统一, 该结论需谨慎对待, 尚需高质量、大样本的RCT进一步加以验证。

**关键词** 普拉克索; 左旋多巴; 帕金森病; 随机对照试验; 系统评价

## A Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Pramipexole as Adjunctive Therapy for Parkinson's Disease

SI Xia<sup>1,2</sup>, CHEN Yue<sup>1</sup>, LI Ying<sup>1,2</sup>, FENG Wan-yu<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of pramipexole as adjunctive therapy for Parkinson's disease (PD). METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMbase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, RCTs about pramipexole as adjunctive therapy in the treatment of PD were collected. Rev Man 5.1 software was applied for data analysis. RESULTS: A total of 14 RCTs were included, involving 1 852 patients. Meta-analysis of all studies showed that pramipexole combined with levodopa and Dopa decarboxylase inhibitor could improve total effective rate [OR=3.45, 95% CI(2.46, 4.85),  $P<0.01$ ], improve the scores of daily living ability [MD=-1.38, 95% CI(-2.05, -0.71),  $P<0.01$ ] and the score of motor function [MD=-5.71, 95% CI(-9.25, -2.17),  $P<0.01$ ] as well as reduce daily dose of levodopa [MD=-167.42, 95% CI(-207.94, -126.90),  $P<0.01$ ]. There was no statistical significance difference between it and levodopa and Dopa decarboxylase inhibitor alone. The incidence of nausea, vomiting, hypotension postural, dizziness and somnolence had no change after pramipexole therapy, but pramipexole might increase the incidence of dyskinesia [OR=2.21, 95% CI(1.66, 2.95),  $P<0.01$ ], hallucination [OR=3.22, 95% CI(2.04, 5.09),  $P<0.01$ ] and insomnia [OR=1.52, 95% CI(1.00, 2.32),  $P=0.05$ ]. CONCLUSIONS: Clinical efficacy of pramipexole as adjunctive therapy is markedly better than levodopa alone in the treatment of PD, but some adverse events induced by pramipexole is higher than control group. However, the results of this systematic review should be considered carefully for the limitation of included studies. High quality large-scale RCTs are required for further validation.

**KEY WORDS** Pramipexole; Levodopa; Parkinson's disease; Randomized control trial; Systematic review

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年神经系统变性疾病,以运动迟缓、震颤、肌强直、姿势反射障碍等运动障碍为主要表现,同时伴随认知功能和自主神经功能障碍等症<sup>[1]</sup>。我国65岁以上老年人群患病率约为2%,且呈逐年增高趋势<sup>[2]</sup>。目前,治疗PD的药物主要有左旋多巴类制

剂、多巴胺受体激动药、单胺氧化酶抑制剂和儿茶酚氧位甲基转移酶抑制剂等,其中左旋多巴联合多巴脱羧酶抑制剂是治疗PD最有效的药物,但长期应用,可出现运动障碍、“剂末效应”和“开-关”现象等不良反应<sup>[3]</sup>。普拉克索是新型非麦角碱类多巴胺受体激动药,自1997年通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗原发性PD以来,在国外已有十几年的应用历史,广泛用于治疗PD、PD合并抑郁及不安腿综合征,取得了良好疗效。该药于2007年在我国上市,国内关于普拉克索添加治疗PD的研究较少,临床参考价值有限。因此,笔者全

\* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 010-88325989。E-mail: sixia2012@126.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、临床药学。电话: 010-88325750。E-mail: fengwanyu2000@yahoo.com.cn

面收集国内、外现有的临床试验,系统评价普拉克索联合左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂治疗PD的疗效与安全性,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、外公开发表的普拉克索联合左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂治疗PD的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 临床诊断为原发性PD,对左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂治疗有效并出现症状波动的患者。纳入患者的年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组在给予左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂基础上添加普拉克索治疗;对照组仅给予左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①总有效率。次要结局指标:②日常生活活动能力总评分(UPDRS II);③运动检查总评分(UPDRS III);④平均每日左旋多巴剂量;⑤药物不良反应,如异动症、体位性低血压、幻觉等。

1.1.5 排除标准 ①各种继发性PD综合征及PD叠加综合征,存在严重的剂量高峰异动症,有体位性低血压,有脑部立体定向手术史,有精神分裂症,癫痫发作或合并严重心、肝、肾功能损害者,妊娠期或哺乳期妇女;②原始文献试验设计不严谨,样本交代不清或不全;③重复发表的文献。

### 1.2 文献检索

计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库。检索时限为建库起至2013年6月。限制语种为中文或英文。手工检索相关会议论文集和已经获得的RCT和系统评价的参考文献。运用逻辑符、通配符、范围算符等制定检索式。中文文献检索关键词:“普拉克索”“森福罗”“左旋多巴”“帕金森病”等;英文文献检索关键词:“Pramipexole”“Sifrol”“levodopa”“L-dopa”“Parkinson's disease”,并限定为“clinical trial”或“randomized controlled trial”。

### 1.3 资料提取和质量评价

由两名评价员独立纳入和提取资料,提取资料项目包括原文题目、第一作者、发表时间、随机分配的病例数、人口学特征、干预和对照措施的种类、剂量和疗程、结局指标等。由两名评价员独立对纳入研究的质量使用改良Jadad量表进行评价。该法对Jadad法<sup>[4]</sup>进行了改良,将研究是否进行了分配隐藏纳入评价,补充了Jadad评分的不足。具体方法为(1)随机化方法:恰当(2分)、不清楚(1分)、不恰当(0分);(2)分配隐藏:恰当(2分)、不清楚(1分)、不恰当(0分);(3)盲法:恰当(2分)、不清楚(1分)、不恰当(0分);(4)撤出与退出:描述(1分);未描述(0分)。总分为1~7分,其中1~3分的试验被视为低质量研究,4~7分为高质量研究。意见不一致时通过讨论解决或由第三方协助解决。

### 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。分类变量以比值比(OR)作为效应量,连续性变量结果采用均数差(MD)表示效应量,各效应量均以95%可信区间(CI)表示。纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验和 $I^2$ 检验。当 $P>0.1, I^2<50\%$ 时,说明各研究间无统计学异质性,采

用固定效应模型进行数据合并分析;当 $P\leq 0.1, I^2\geq 50\%$ 时,说明各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析,必要时进行亚组分析或敏感性分析;当异质性过大导致不能合并时,采用描述性分析。潜在的发表偏倚采用倒漏斗图分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

初检出文献275篇,通过阅读题目、摘要或全文,根据纳入/排除标准最终纳入14项RCT,共计1852例患者<sup>[5-18]</sup>。其中,英文文献5篇<sup>[5-9]</sup>,中文文献9篇<sup>[10-18]</sup>。纳入研究基本信息详见表1。

### 2.2 纳入研究的方法学质量评价

纳入的14项研究质量高低不等<sup>[5-18]</sup>,7项研究的Jadad评分大于3分<sup>[5-9,17-18]</sup>,为高质量文献,其他均为低质量文献。所有文献均未描述分配隐藏的具体方法。纳入研究的方法学质量评价详见表2。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 6项研究(754例患者)报道了总有效率<sup>[5,11-15]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.70, I^2=0$ ),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=3.45, 95% CI(2.46, 4.85),  $P<0.01$ ],提示普拉克索添加治疗PD的总有效率高于对照组。

2.3.2 UPDRS II评分 5项研究(549例患者)报道了UPDRS II评分的变化<sup>[5-6,12,14,17-18]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.28, I^2=21\%$ ),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[MD=-1.38, 95% CI(-2.05, -0.71),  $P<0.01$ ],提示普拉克索添加治疗PD可以显著提高患者的生活质量。

2.3.3 UPDRS III评分 4项研究(475例患者)报道了UPDRS III评分的变化<sup>[6,12,14,17]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P<0.05, I^2=85\%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[MD=-5.71, 95% CI(-9.25, -2.17),  $P<0.01$ ],提示普拉克索添加治疗PD可以显著提高患者的运动功能。

2.3.4 平均每日左旋多巴剂量 3项研究(490例患者)报道了平均每日左旋多巴剂量的变化<sup>[7,9,17]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.87, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[MD=-167.42, 95% CI(-207.94, -126.90),  $P<0.01$ ],提示普拉克索添加治疗PD可以减少每日左旋多巴用量。

2.3.5 不良反应发生情况 13项研究报道了普拉克索添加治疗PD的不良反应发生情况<sup>[5-12,14-18]</sup>。本次研究主要对普拉克索常见的一些不良反应进行了Meta分析,排除了瘙痒、食欲增加等发生率较小及对患者生活质量影响不大的不良反应。两组患者除呕吐的发生率之间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行修正外,其他不良反应的发生率之间均无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析,详见表3。Meta分析结果显示,与对照组比较,普拉克索添加治疗PD增加了异动症[OR=2.21, 95% CI(1.66, 2.95),  $P<0.01$ ]、幻觉[OR=3.22, 95% CI(2.04, 5.09),  $P<0.01$ ]和失眠[OR=1.52, 95% CI(1.00, 2.32),  $P=0.05$ ]的发生率,差异具有统计学意义。而两组患者恶心、呕吐、体位性低血压、眩晕及嗜睡等不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

| 第一作者及发表年份                        | 组别  | 例数  | 男性/女性  | 平均年龄,岁    | 疗程,周 | 干预措施   | 结局指标 |
|----------------------------------|-----|-----|--------|-----------|------|--|------|
| Schapira AH(2011) <sup>[5]</sup> | 试验组 | 175 | 98/77  | 62.0±10.3 | 18   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.375 mg/d,经过7周逐渐增量至4.5 mg/d<br>左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂,安慰剂                                      | ①⑤   |
|                                  | 对照组 | 178 | 94/84  | 60.9±9.7  |      |  |      |
| Mizuno Y(2003) <sup>[6]</sup>    | 试验组 | 102 | 60/42  | 65.5±9.5  | 37   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.25 mg/d,逐渐增量,最大剂量为4.5 mg/d<br>左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂,安慰剂                                      | ②③⑤  |
|                                  | 对照组 | 108 | 56/52  | 64.0±8.6  |      |  |      |
| Wermuth L(1998) <sup>[7]</sup>   | 试验组 | 36  | 20/16  | 63.2±7.9  | 11   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.4 mg/d,经过7周增至每位患者最大耐受量<br>左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂,安慰剂  | ④⑤   |
|                                  | 对照组 | 33  | 20/13  | 62.1±9.9  |      |  |      |
| Guttman M(1997) <sup>[8]</sup>   | 试验组 | 79  | 48/31  | 62.9±10.9 | 32   | 对照组给药基础上添加普拉克索,最大剂量为4.5 mg/d<br>左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂,安慰剂  | ⑤    |
|                                  | 对照组 | 83  | 53/30  | 63.7±10.4 |      |  |      |
| Lieberman A(1997) <sup>[9]</sup> | 试验组 | 181 | 119/62 | 63.4      | 32   | 对照组给药基础上添加普拉克索,剂量从0.375 mg/d逐渐增量至4.5 mg/d<br>卡比多巴和左旋多巴,安慰剂   | ④⑤   |
|                                  | 对照组 | 179 | 116/63 | 63.3      |      |  |      |
| 龙武(2003) <sup>[10]</sup>         | 试验组 | 46  | 28/18  | 68±11     | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.375 mg/d,5~7 d加量一次,至患者耐受,平均剂量为0.75 mg/d<br>多巴丝肼片,剂量为0.25~0.75 g/d                    | ⑤    |
|                                  | 对照组 | 46  | 27/19  | 73±10     |      |  |      |
| 阳敏燕(2003) <sup>[11]</sup>        | 试验组 | 60  | 35/25  | 64.0±9.8  | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.375 mg/d,逐渐增量,最大剂量为1.5 mg/d<br>多巴丝肼分散片   | ①⑤   |
|                                  | 对照组 | 60  | 33/27  | 64.3±7.2  |      |  |      |
| 程立群(2012) <sup>[12]</sup>        | 试验组 | 43  |        |           | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.1875 mg/d,隔周剂量加倍,最大剂量为1.5 mg/d<br>多巴丝肼片,起始剂量为125 mg/d,逐渐增量,最大剂量为750 mg/d             | ①②③⑤ |
|                                  | 对照组 | 43  | 47/39  | 47~82     |      |  |      |
| 刘伟(2012) <sup>[13]</sup>         | 试验组 | 26  | 21/5   | 47~76     | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,经过1~2周调药期,剂量为0.75~4.5 mg/d,平均剂量为1.5 mg/d<br>多巴丝肼片,起始剂量为0.45~1.0 g/d,经过1~2周调药期,平均剂量为0.75 g/d | ①    |
|                                  | 对照组 | 26  | 20/6   | 46~75     |      |  |      |
| 彭文君(2012) <sup>[14]</sup>        | 试验组 | 55  |        |           | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.25 mg/d,逐渐增量,最大剂量为4.5 mg/d<br>多巴丝肼片,剂量为125~750 mg/d,由小剂量开始逐渐增量至最低有效剂量,平均剂量为500 mg/d  | ①②③⑤ |
|                                  | 对照组 | 55  | 62/48  | 64.3±6.5  |      |  |      |
| 郑书芳(2012) <sup>[15]</sup>        | 试验组 | 20  |        |           | 2    | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.25 mg/d,逐渐增量,最大剂量为4.5 mg/d<br>多巴丝肼片,起始剂量为0.45~1.0 g/d,根据病情逐渐增量,平均剂量为0.75 g/d         | ①⑤   |
|                                  | 对照组 | 20  | 16/24  | 66.3      |      |  |      |
| 葛许华(2011) <sup>[16]</sup>        | 试验组 | 30  |        |           | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.25 mg/d,经过6周逐渐增量至1.5 mg/d并维持<br>继续按原剂量服用多巴丝肼片,治疗过程中不减量                               | ⑤    |
|                                  | 对照组 | 26  |        | 51~87     |      |  |      |
| 姚亚妮(2009) <sup>[17]</sup>        | 试验组 | 35  | 20/15  | 61.6±13.0 | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.5 mg/d,逐渐增量,最大剂量为4.5 mg/d<br>多巴丝肼片,剂量为62.5~500 mg/d,根据病情严重程度增减剂量                     | ②③④⑤ |
|                                  | 对照组 | 35  | 19/16  | 62.5±13.4 |      |  |      |
| 孟新玲(2008) <sup>[18]</sup>        | 试验组 | 35  | 20/15  | 67.2±8.0  | 12   | 对照组给药基础上添加普拉克索,起始剂量为0.375 mg/d,约3周内增至1.5 mg/d<br>在原服用多巴丝肼片基础上,根据患者病情酌情调整日剂量                                | ②⑤   |
|                                  | 对照组 | 37  | 22/15  | 68.0±9.0  |      |  |      |

表2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

| 第一作者及发表年份                        | 随机方法   | 分配隐藏 | 盲法  | 撤出或退出 | 基线 | Jadad 评分 |
|----------------------------------|--------|------|-----|-------|----|----------|
| Schapira AH(2011) <sup>[5]</sup> | 不清楚    | 不清楚  | 双盲  | 描述    | 相似 | 5        |
| Mizuno Y(2003) <sup>[6]</sup>    | 随机数字表法 | 不清楚  | 双盲  | 描述    | 相似 | 6        |
| Wermuth L(1998) <sup>[7]</sup>   | 不清楚    | 不清楚  | 双盲  | 描述    | 相似 | 4        |
| Guttman M(1997) <sup>[8]</sup>   | 不清楚    | 不清楚  | 双盲  | 描述    | 相似 | 5        |
| Lieberman A(1997) <sup>[9]</sup> | 随机数字表法 | 不清楚  | 双盲  | 描述    | 相似 | 6        |
| 龙武(2003) <sup>[10]</sup>         | 随机数字表法 | 不清楚  | 否   | 未描述   | 相似 | 3        |
| 阳敏燕(2003) <sup>[11]</sup>        | 随机数字表法 | 不清楚  | 否   | 未描述   | 相似 | 3        |
| 程立群(2012) <sup>[12]</sup>        | 不清楚    | 不清楚  | 否   | 未描述   | 相似 | 2        |
| 刘伟(2012) <sup>[13]</sup>         | 不清楚    | 不清楚  | 不清楚 | 未描述   | 相似 | 2        |
| 彭文君(2012) <sup>[14]</sup>        | 不清楚    | 不清楚  | 否   | 未描述   | 相似 | 3        |
| 郑书芳(2012) <sup>[15]</sup>        | 不清楚    | 不清楚  | 否   | 未描述   | 相似 | 2        |
| 葛许华(2011) <sup>[16]</sup>        | 不清楚    | 不清楚  | 否   | 描述    | 相似 | 3        |
| 姚亚妮(2009) <sup>[17]</sup>        | 随机数字表法 | 不清楚  | 否   | 描述    | 相似 | 4        |
| 孟新玲(2008) <sup>[18]</sup>        | 随机数字表法 | 不清楚  | 否   | 描述    | 相似 | 4        |

2.4 发表偏倚评估

绘制倒漏斗图是识别发表偏倚的常用方法之一。本研究对涉及比较两组患者治疗PD时发生恶心的8项RCT<sup>[5-11,14]</sup>进行了倒漏斗图分析,详见图5。由图5可见,图形不完全对称,提示可能存在发表偏倚,阴性结果的试验可能未发表。

3 讨论

PD发病机制复杂,目前仅限于对症治疗,不同患者症状不同,对治疗的敏感性也存在差异,因此治疗方案强调个体化。左旋多巴联合多巴脱羧酶抑制剂是目前治疗PD的首选方案,

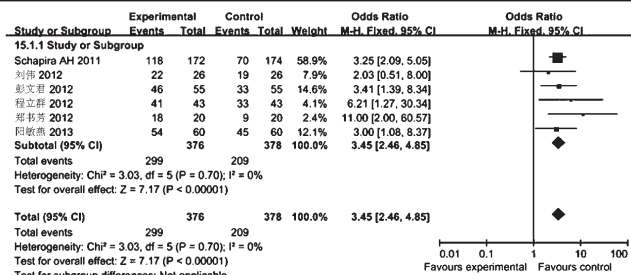


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

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

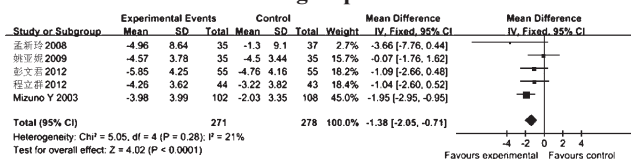


图2 两组患者UPDRS II评分变化的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the changes of UPDRS II scores in 2 groups

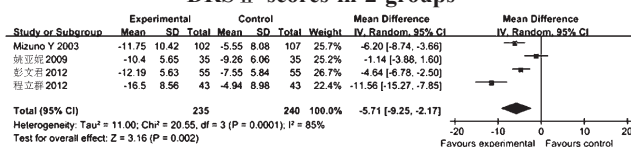


图3 两组患者UPDRS III评分变化的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the changes of UPDRS III scores in 2 groups

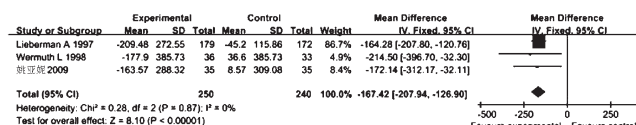


图4 两组患者平均每日左旋多巴剂量变化的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the changes of daily levodopa dose in 2 groups

表3 两组患者药物不良反应发生率的Meta分析

Tab 3 Meta-analysis of the incidence of adverse drug reactions in 2 groups

| 不良反应类别 | 文献篇数                            | 总例数(试验组/对照组) | 不良反应例数(试验组/对照组) | 异质性检验       | I <sup>2</sup> , % | 适用效应模型 | OR   | 95%CI        | Z    | P     |
|--------|---------------------------------|--------------|-----------------|-------------|--------------------|--------|------|--------------|------|-------|
| 异动症    | 6 <sup>[5-9,14]</sup>           | 629/641      | 195/120         | 不存在(P=0.51) | 0                  | 固定     | 2.21 | (1.66, 2.95) | 5.38 | <0.01 |
| 恶心     | 8 <sup>[5-11,14]</sup>          | 734/717      | 128/125         | 不存在(P=0.20) | 29                 | 固定     | 0.99 | (0.75, 1.30) | 0.07 | 0.94  |
| 呕吐     | 5 <sup>[5-6,8,10,14]</sup>      | 446/470      | 54/39           | 存在(P=0.09)  | 50                 | 随机     | 1.50 | (0.69, 3.22) | 1.03 | 0.30  |
| 体位性低血压 | 6 <sup>[7-9,14-15,17]</sup>     | 406/405      | 155/141         | 不存在(P=0.66) | 0                  | 固定     | 1.23 | (0.88, 1.72) | 1.21 | 0.23  |
| 眩晕     | 8 <sup>[5-7,9-11,14,17]</sup>   | 690/694      | 120/100         | 不存在(P=0.58) | 0                  | 固定     | 1.27 | (0.94, 1.73) | 1.56 | 0.12  |
| 幻觉     | 7 <sup>[5-6,8-9,14,16,18]</sup> | 657/670      | 76/26           | 不存在(P=0.24) | 25                 | 固定     | 3.22 | (2.04, 5.09) | 5.02 | <0.01 |
| 失眠     | 3 <sup>[7-9]</sup>              | 296/295      | 65/47           | 不存在(P=0.95) | 0                  | 固定     | 1.52 | (1.00, 2.32) | 1.95 | 0.05  |
| 嗜睡     | 6 <sup>[5-7,10-11,17]</sup>     | 443/446      | 53/50           | 不存在(P=0.82) | 0                  | 固定     | 1.13 | (0.75, 1.71) | 0.60 | 0.55  |

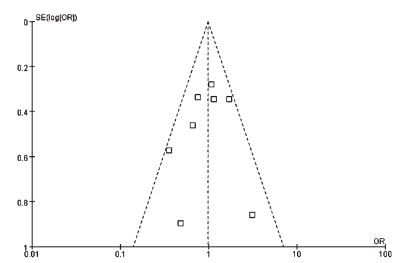


图5 两组患者恶心发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the incidence of nausea in 2 groups

通过Meta分析,对纳入的14项研究的疗效及不良反应<sup>[5-18]</sup>进行系统评价,结果表明普拉克索联合左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂治疗PD比仅使用左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂具有更好的疗效[OR=3.45, 95% CI(2.46, 4.85),  $P<0.01$ ], UPDRS II评分和UPDRS III评分相对基线变化取均数差进行Meta分析,两组之间差异分别为[MD=-1.38, 95% CI(-2.05, -0.71),  $P<0.01$ ]和[MD=-5.71, 95% CI(-9.25, -2.17),  $P<0.01$ ],差异均有统计学意义,说明普拉克索添加治疗PD可以提高患者的生活质量,改善患者的运动功能。3项研究比较了平均每日左旋多巴剂量变化<sup>[7,9,17]</sup>,结果表明普拉克索添加治疗可以减少平均每日左旋多巴用量[MD=-167.42, 95% CI(-207.94, -126.90),  $P<0.01$ ]。在安全性方面,与对照组比较,普拉克索添加治疗可以增加异动症[OR=2.21, 95% CI(1.66, 2.95),  $P<0.01$ ]、幻觉[OR=3.22, 95% CI(2.04, 5.09),  $P<0.01$ ]和失眠[OR=1.52, 95% CI(1.00, 2.32),  $P=0.05$ ]的发生率,而恶心、呕吐、体位性低血压、眩晕和嗜睡等不良反应发生率两组之间比较,差异无统计学意义。综上所述,普拉克索联合左旋多巴和多巴脱羧酶抑制剂治疗PD,可以提高疗效,但可能增加异动症、幻觉及失眠的发生率。

本系统评价的局限性在于纳入的14项RCT均未交代分配隐藏,部分研究在随机、双盲等方面存在一定缺陷<sup>[5-18]</sup>,采用改良Jadad量表进行方法学质量评价,只有7项研究为高质量<sup>[5-9,17-18]</sup>,其他均为低质量,会对研究结果造成一定影响。纳入的研究均为已发表的文献,多为阳性结果,可能使部分阴性结果的文

但随着病情的进展,PD患者的神经元缓慢而进行性地变性及消失,使左旋多巴的疗效减退,剂量需要逐渐增加,不良反应的发生率也随之升高。因此,常用的策略是在减少左旋多巴用量的同时添加多巴胺受体激动药,这样既可以保持疗效,又可以减少药物不良反应的发生<sup>[19]</sup>。普拉克索是一种完全性多巴胺受体激动药,口服吸收迅速,且不经肝脏细胞色素P<sub>450</sub>酶代谢,药物相互作用少,半衰期长,可以持久作用于多巴胺受体,在临床上具有广泛的应用前景。

章没有纳入,存在一定程度的发表偏倚。纳入RCT中的普拉克索剂量为0.75~4.5 mg/d,由于文献数量和剂量分组有限,暂时无法对普拉克索的最佳剂量进行科学评价。此外,在我国进行的临床研究样本量普遍偏小,疗程较短,研究质量偏低,且在对药物的敏感性、耐受性等方面,黄种人与其他人种可能存在差异,因此上述结论有必要在我国开展大样本、高质量的RCT进一步验证。

### 参考文献

- [1] Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, *et al.* Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 5):1 294.
- [2] 赵桂宏,白向荣,李晓玲,等.金刚烷胺治疗帕金森病的有效性和安全性评价[J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(23): 1 847.
- [3] Luquin MR, Garcia-Ruiz PJ, Marti MJ, *et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: myths and realities [J]. *Rev Neurol*, 2012, 55(11):669.
- [4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1.
- [5] Schapira AH, Barone P, Hauser RA, *et al.* Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2011, 77(8):767.
- [6] Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, *et al.* Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(10):1 149.
- [7] Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 1998, 5(3):235.
- [8] Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group[J]. *Neurology*, 1997, 49(4):1 060.

# 脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床观察

张 鹤\*, 黄 炜\*(唐山市工人医院老年病科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4167-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.10

**摘要** 目的:观察脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎(RA)的临床疗效和安全性。方法:将65例RA患者按随机数字表法分为两组。对照组(30例)患者给予甲氨蝶呤10 mg,每周1次;治疗组(35例)患者在对照组治疗基础上加用脉血康胶囊1 000 mg, tid。两组疗程均为30 d。观察两组患者临床疗效和临床症状、体征及实验室指标改善情况,以及治疗过程中不良反应发生情况。结果:治疗后,治疗组患者的总有效率为91.4%,显著高于对照组(70.0%),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组患者在肿胀关节数、压痛关节数、红细胞沉降率、C反应蛋白、血小板计数等方面的改善均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:脉血康胶囊联合甲氨蝶呤治疗RA疗效较好,可显著改善RA患者的临床症状以及实验室指标,且不增加不良反应的发生。

**关键词** 类风湿性关节炎;水蛭素;脉血康;甲氨蝶呤;联合用药

## Clinical Observation of Maixuekang Capsules Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

ZHANG Ge, HUANG Wei (Dept. of Geriatrics, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Maixuekang capsules combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). METHODS: 65 RA patients were randomly divided into 2 groups. Control group ( $n=30$ ) was given methotrexate 10 mg, once a week. Treatment group ( $n=35$ ) was additionally given Maixuekang capsules 1 000 mg, 3 times a day, on the basis of control group. Clinical symptoms and signs, laboratory index were observed in 2 groups after 30 days treatment, and clinical efficacies were compared. The adverse drug reaction were recorded and observed during treatment. RESULTS: The total effective rate of treatment group was 91.4%, which was significantly higher than in control group (70.0%); there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). The improvement of swollen joint counts, tender joint count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and blood platelet count in treatment group were significantly better than in control group; there were statistical significances ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of adverse drug reaction between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of hirudin combined with methotrexate is better than methotrexate alone in the treatment of RA and improve clinical symptoms and laboratory index of RA patients without side effects.

**KEY WORDS** Rheumatoid arthritis; Hirudin; Maixuekang; Methotrexate; Drug combination

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、侵蚀性自身免疫性疾病,该病致残率较高,主要表现为对称性小关节炎。目前,临床治疗RA主要以甲氨蝶呤为主,同时联

合非甾体类抗炎药(Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗风湿药(Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、糖皮质激素等<sup>[1]</sup>,但该方案不良反应较多,限制了

- [9] Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Neurology*, 1997, 49(1):162.
- [10] 龙武, 杨期明, 蒋柏菊, 等. 普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2):118.
- [11] 阳敏燕, 孙红斌. 普拉克索添加治疗帕金森病的临床疗效及安全性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(1):73.
- [12] 程立群. 美多巴联合普拉克索治疗帕金森病的疗效评价[J]. *山东医药*, 2012, 52(1):96.
- [13] 刘伟, 严洁. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病的疗效观察[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(2):233.
- [14] 彭文君. 盐酸普拉克索联合美多巴治疗帕金森病的临床疗效[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(5):58.
- [15] 郑书芳. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病患者运动及情绪障碍的临床观察[J]. *中国社区医师:医学专业*, 2012, 14(23):16.
- [16] 葛许华, 于春雨, 孔德莲, 等. 普拉克索添加治疗帕金森病的临床研究[J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(10):1 094.
- [17] 姚亚妮. 普拉克索添加治疗帕金森病临床随机对照研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2009:51.
- [18] 孟新玲. 普拉克索添加治疗帕金森病非运动症状的临床疗效评价[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2008:51.

\* 主治医师, 硕士。研究方向:风湿免疫疾病及老年病。电话:0315-2370317。E-mail: zhangge.l@163.com

# 通信作者:主任医师, 硕士。研究方向:风湿免疫疾病及老年病。电话:0315-2370317。E-mail: hw0972@sina.com

(收稿日期:2013-07-29 修回日期:2013-09-29)