

司来吉兰治疗帕金森病有效性及安全性的系统评价再评价[△]

李佳芮^{1,2*}, 李燕飞^{1,3}, 刘泽辉^{1,4}, 易湛苗^{1,5#}(1.北京大学第三医院药剂科,北京 100191;2.兵器工业北京北方医院/北京大学第三医院北方院区药剂科,北京 100089;3.长沙市第一医院药剂科,长沙 410005;4.航天中心医院药剂科,北京 100049;5.北京大学医学部药物评价中心,北京 100191)

中图分类号 R971^{*}.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3031-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.15



摘要 目的:对司来吉兰治疗帕金森病(PD)有效性和安全性的系统评价/Meta分析进行再评价。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据等数据库以及国内外卫生技术评估机构官方网站,在手工检索、回顾参考文献的基础上,收集司来吉兰单药或联合其他抗PD药物(试验组)对比安慰剂或空白对照或其他抗PD药物(对照组)的系统评价/Meta分析,检索时限均为建库起至2020年11月。筛选文献并提取资料后,采用PRISMA声明评价纳入文献的报告质量,采用AMSTAR 2量表评价纳入文献的方法学质量,采用GRADE方法评价纳入文献结局指标的证据质量并进行汇总分析。结果:共纳入12篇系统评价/Meta分析,其中4篇为系统评价、8篇为Meta分析,共包括31个结局指标。PRISMA评分为16.5~27.0分,其中2篇文献(16.67%)为15.0~21.0分、10篇(83.33%)为22.0~27.0分。AMSTAR 2量表评价结果显示,2篇文献的方法学质量等级为高质量,3篇为低质量,7篇为极低质量。GRADE证据质量评价结果显示,高质量指标1个,中质量指标3个,低质量指标5个,极低质量指标21个,不可评价结局指标1个;导致降级的因素主要为偏倚风险(87.10%)、发表偏倚(77.42%)、不精确性(51.61%)和不一致性(41.94%)。在疗效方面,与对照组比较,无论是单用或联合其他抗PD药物,司来吉兰均可改善患者的统一帕金森病评分量表总评分,精神、行为和情绪评分,日常生活能力评分,运动评分和韦氏综合评定量表评分($P<0.05$)。在安全性方面,两组患者的不良事件发生率、病死率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但使用司来吉兰患者的因不良事件退出率更高($P<0.05$)。结论:司来吉兰治疗PD的疗效和安全性均较好,但目前相关系统评价/Meta分析的方法学质量和证据质量均偏低,需进一步规范研究方法。

关键词 司来吉兰;帕金森病;系统评价再评价;有效性;安全性

Efficacy and Safety of Selegiline for Parkinson's Disease: A Reevaluation of Systematic Reviews

LI Jiarui^{1,2}, LI Yanfei^{1,3}, LIU Zehui^{1,4}, YI Zhanmiao^{1,5}(1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Northern Hospital of Weaponry Industry/Northern Section of Peking University Third Hospital, Beijing 100089, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China; 4. Dept. of Pharmacy, China Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China; 5. Center for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To conduct reevaluation of systematic review/Meta-analysis on the efficacy and safety of selegiline in the treatment of Parkinson's disease (PD). METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database as well as official websites of domestic and foreign health technology assessment institutions, based on manual retrieval and review of references, systematic review/Meta-analysis on selegiline alone or combined with other anti-PD drugs (trial group) versus placebo or blank control or other anti-PD drugs (control group) were collected. The time limit was from database inception to November 2020. After literature screening and data extraction, PRISMA statement was adopted to evaluate the quality of the included reports. AMSTAR 2 scale was used to evaluate the methodological quality, and GRADE method was adopted to evaluate the evidence quality, the outcome indicators of the included studies were summarised and analyzed. RESULTS: A total of 12 systematic reviews/Meta-analysis were included, involving 4 systematic reviews and 8 Meta-analysis; there were 31 outcome indexes in total. PRISMA scores of them ranged from 16.5 to 27.0, including 15.0 to 21.0 for 2 literatures (16.67%) and 22.0 to 27.0 for 10 literatures (83.33%). Results of AMSTAR 2 scale showed that the methodological qualities of 2 literatures were classed as high quality, 3 as low quality and 7 as very low quality. Results of GRADE evidence quality

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.72104003);国家重点研发计划课题(No.2020YFC2008305)

* 主管药师,硕士。研究方向:药理学。电话:010-68966677-8227。E-mail:lijiaruihappy@126.com

通信作者:副主任药师,副教授,博士。研究方向:临床药学。电话:010-82265740。E-mail:yzm@bjmu.edu.cn

evaluation showed that 1 evidence quality was high-level, 3 were medium-level, 5 were low-level, 21 were very low-level, and 1 was no evaluable. The main factors leading to the degradation were bias risk (87.10%), publication bias (77.42%), inaccuracy (51.61%) and inconsistency (41.94%). In terms of therapeutic efficacy, compared with control group, selegiline could improve the total score of UPDRS, UPDRS I score, UPDRS II score, UPDRS III score and Webster score in patients with Parkinson's disease, either monotherapy or in combination with other anti-PD drugs ($P < 0.05$). In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of adverse events or mortality between 2 groups ($P > 0.05$), but the rate of withdrawal due to adverse events was higher ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Selegiline is effective and safe in the treatment of Parkinson's disease, but current methodological quality and evidence quality of included systematic reviews/Meta-analysis are low, which requires further standardization of research methods.

KEYWORDS Selegiline; Parkinson's disease; Reevaluation of systematic review; Efficacy; Safety

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一,以纹状体多巴胺减少和黑质多巴胺能神经元变性为特征,好发于40~70岁人群,以60岁左右为发病高峰,其传统药物治疗方案是基于多巴胺的替代治疗^[1]。左旋多巴是治疗PD最有效的药物,但长期使用会导致运动并发症,包括症状波动和异动症^[2]。随着疾病的进展和左旋多巴使用时间的延长,上述不良反应的发生率也随之增加,严重影响了患者的生活质量^[3]。新的抗PD药物不断被研发与应用,如多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DAs)、单胺氧化酶B型抑制剂(monoamine oxidase type B inhibitor, MAO-BI)和儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂(catechol-O-methyltransferase inhibitor, COMTI)^[4]。虽然,最新的《中国帕金森病治疗指南(第4版)》规定了PD治疗药物的选择流程及治疗方案,但并未明确各类药物的证据级别及推荐强度^[5]。

司来吉兰为MAO-BI,可选择性地抑制中枢神经系统中的单胺氧化酶B型(monoamine oxidase type B, MAO-B),减少脑内多巴胺的降解代谢,增加多巴胺的蓄积;同时,其可减少突触前膜对多巴胺的再摄取,促进多巴胺的释放,从而延长PD患者的生存期,改善长期使用左旋多巴所致的症状波动现象^[6]。目前,国内外虽然已有针对司来吉兰治疗PD的系统评价/Meta分析的文献发表^[7-8],但这些研究的结局指标存在差异,其方法的质量和证据的可靠性亦不明确。

系统评价再评价是对同一健康或同一疾病问题相关系统评价进行再评价的一种方法,可以提供更为整合的可靠证据^[9]。证据推荐分级的评估、制订与评价(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)工作组推荐系统评价研究者应用GRADE方法从结局指标层面进行证据质量评价^[10]。若纳入的系统评价本身已进行了证据质量评价,则应该对评价结果谨慎评估以确保原评价结果的正确性;若未进行质量评价,则应依据GRADE方法进行评价^[11]。基于此,本研究对司来吉兰治疗PD的系统评价/Meta分析的报告、方法学和证据质量进行再评价,以期通过证据的整合来提示后续临床研究的改进方向,为司来吉兰的指南更新和临床应用提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献为基于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或临床对照试验的系统评价/Meta分析;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 研究对象为符合《英国脑库帕金森病诊断标准》^[12]、《原发性帕金森病的诊断标准(2005年)》^[13]相关诊断标准的PD患者。患者的性别、年龄、发病时间、种族等均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予司来吉兰单药或联合其他抗PD药物治疗,对照组患者给予安慰剂或空白对照或其他抗PD药物治疗。

1.1.4 结局指标 本研究的疗效指标包括统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)总评分,精神、行为和情绪评分(UPDRS I),日常生活能力评分(UPDRS II),运动评分(UPDRS III),韦氏综合评定量表(Webster)评分;安全性指标包括不良事件发生率、因不良事件退出率、病死率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为:①重复发表的系统评价;②单个病例报告、作用机制探讨文献;③未对纳入研究进行定量分析的文献;④数据不完全或无法获取原文的文献;⑤给编辑的信或评论;⑥网状Meta分析。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据等数据库以及国内外卫生技术评估机构官方网站,同时手工检索、回顾参考文献,并追溯纳入文献的参考文献作为检索补充。中文检索词包括“司来吉兰”“帕金森病”,英文检索词包括“selegiline”“Parkinson”。检索时限均为各数据库建库起至2020年11月。检索方式以主题词与自由词相结合为主,根据各数据库的特征选择相匹配的检索策略(以Embase为例,具体检索策略见表1)。利用NoteExpress 3.2软件管理文献资料。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位经过系统评价/Meta分析训练的研究者独立按照文献检索策略初步获取文献并交叉核对,从题目、

摘要、干预措施和结局指标判断是否纳入;若遇分歧,则与第3位研究者协商决定。对于缺失的资料,尽量与作者联系予以补充。提取资料包括第一作者、发表(或更新)年份、第一作者国籍、纳入原始文献数量、患者例数、干预措施、质量评价工具、结局指标等。

表1 Embase检索策略示例

Tab 1 Examples of Embase retrieval strategy

检索步骤	检索策略
#1	(selegiline/exp OR selegiline)AND parkinson
#2	#1 AND ([embase]/lim OR ([medline]/lim NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim))) AND (clinical article/de OR clinical study/de OR clinical trial/de OR clinical trial topic/de OR controlled clinical trial/de OR controlled study/de OR major clinical study/de OR meta analysis/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trial topic/de OR systematic review/de)
#3	#1 AND ([embase]/lim OR ([medline]/lim NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim))) AND (clinical article/de OR clinical study/de OR clinical trial/de OR clinical trial topic/de OR controlled clinical trial/de OR controlled study/de OR major clinical study/de OR meta analysis/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trial topic/de OR systematic review/de)AND [english]/lim
#4	#1 AND ([embase]/lim OR ([medline]/lim NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim))) AND (clinical article/de OR clinical study/de OR clinical trial/de OR clinical trial topic/de OR controlled clinical trial/de OR controlled study/de OR major clinical study/de OR meta analysis/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trial topic/de OR systematic review/de)AND [english]/lim AND [embase]/lim

1.4 文献质量评价

1.4.1 报告质量评价 采用PRISMA声明评价纳入文献的报告质量,该声明共有27个条目,具体条目参考文献[14]。评分标准为:单条目完整报告计1分,部分报告计0.5分,未报告计0分。<15.0分为报告有相对严重的信息缺失,为低质量;15.0~21.0分为报告有一定缺失,为中等质量;22.0~27.0分为报告相对完整,为高质量^[14]。

1.4.2 方法学质量评价 采用AMSTAR 2量表评价纳入文献的方法学质量,共包括16个条目,其中条目1表示研究问题和纳入标准是否包括PICO(P为研究对象,I为干预措施,C为对照措施,O为结局);条目2表示是否报告系统评价研究方法在实施前就已确定,是否有报告与计划书不一致的情况;条目3表示作者是否解释了选择系统评价纳入研究设计类型的原因;条目4表示作者是否使用了全面的文献检索策略;条目5表示是否由两人独立完成文献筛选;条目6表示是否由两人独立完成数据提取;条目7表示是否提供了排除文献的清单及排除理由;条目8表示作者是否足够详细地描述了纳入研究的基本特征;条目9表示作者是否使用合理工具评估了纳入研究的偏倚风险;条目10表示作者是否报告了该系统评价纳入研究的资金来源;条目11表示如进行了Meta分析,作者是否使用了适当的统计学方法进行结果合并分析;条目12表示如果进行了Meta分析,作者是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响;条目13表示在解释/讨论系统评价结果时,作者是否考虑了纳入研究的偏倚风险;条目14表示作者是否对系统评价结果的异质性给予了满意的解释/讨论;条目15表示如果进行定量合成,作者是否充分调

查了发表偏倚,并讨论了其对研究结果的可能影响;条目16表示作者是否报告了任何潜在的利益冲突,包括开展系统评价所接受的任何资助。其中,条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目,≤1个非关键条目不满足为高质量;>1个非关键条目不满足为中质量;1个关键条目不满足,伴或不伴非关键条目不满足为低质量;>1个关键条目不满足,伴或不伴非关键条目不满足为极低质量^[15]。

1.4.3 结局指标的证据质量评价 采用GRADE工具评价结局指标的证据质量,包括5个降级因素(偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚)和3个升级因素(大效应量、有剂量-效应关系、相关混杂),分为高、中、低和极低4个等级^[10]。RCT被预设高级证据,根据降级因素进行降级处理,其中未降级为高级、降1级为中级、降2级为低级、降3级为极低级。

1.5 统计学方法

采用描述性分析方法进行文献结局指标的汇总分析。

2 结果

2.1 纳入文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献3 534篇,经阅读题目、摘要及全文后,最终纳入12篇文献^[7-8,16-25]。文献筛选流程图见图1。

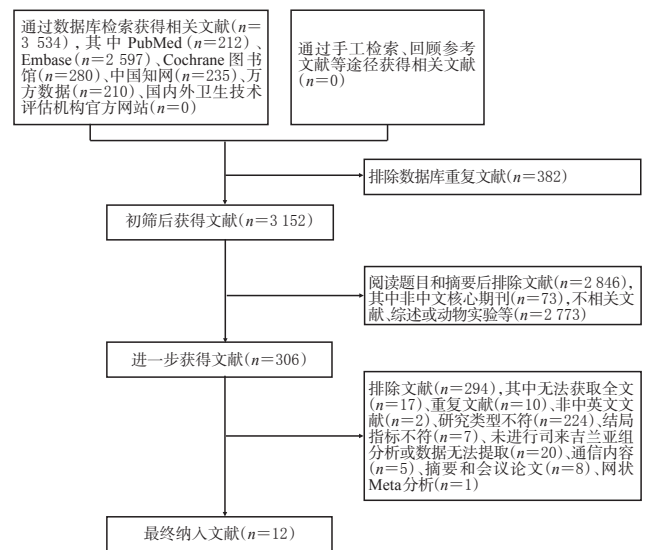


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

2.2 纳入文献的基本信息

12篇文献中,有英文9篇^[7-8,16-22]、中文3篇^[23-25],包括系统评价4篇^[8,17,21,23]、Meta分析8篇^[7,16,18-20,22,24-25];原始研究类型均为RCT,纳入的数量为2~25篇;样本量为589~4 581例;发表时间为1998—2020年;3篇文献采用Jadad量表^[18-19,22],7篇文献采用Cochrane手册推荐的偏倚风险评估工具^[7-8,17,21,23-25],2篇文献未报告评价方法^[16,20]。纳入系统评价/Meta分析的基本信息见表2。

表2 纳入系统评价/Meta分析的基本信息

Tab 2 General information of included systematic reviews/Meta-analysis

第一作者及发表年份	国家	纳入文献篇数	患者例数	试验组干预措施	对照组干预措施	偏倚风险评估工具	主要结论	结局指标	PRISMA评分/分
Ives 2004 ^[7]	英国	13	2 462	司来吉兰或司来吉兰+左旋多巴	安慰剂或安慰剂+左旋多巴	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与对照组比较,司来吉兰组有更多的患者因不良事件退出	⑦	23.5
Caslake 2009 ^[8]	英国	2	593	司来吉兰	DAs或左旋多巴	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与对照组比较,司来吉兰与患者病死率的提高或降低无关	⑧	27.0
Olanow 1998 ^[16]	美国	5	589	司来吉兰+溴隐亭或司来吉兰+左旋多巴	安慰剂+溴隐亭或安慰剂+左旋多巴	未报告	司来吉兰组与对照组患者的死亡风险比较差异无统计学意义	⑧	16.5
Macleod 2005 ^[17]	英国	12	2 514	司来吉兰或司来吉兰+左旋多巴	不治疗或安慰剂或左旋多巴	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与对照组比较,司来吉兰治疗1年可显著降低患者的UPDRS II、UPDRS III评分;因不良事件退出率更高;与患者病死率的提高无关	③④⑦⑧	27.0
Talati 2009 ^[18]	美国	3	648	司来吉兰+左旋多巴	安慰剂+左旋多巴	Jadad量表	与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴可显著改善患者的UPDRS总评分	①	25.5
Jost 2012 ^[19]	德国	12	1 173	司来吉兰或司来吉兰+其他抗PD药物	安慰剂	Jadad量表	与对照组比较,单用司来吉兰可显著改善患者的UPDRS总评分;司来吉兰组患者的因不良事件退出率显著高于对照组	①⑦	25.5
Marconi 2014 ^[20]	德国	5	1 029	司来吉兰或司来吉兰+左旋多巴	安慰剂或安慰剂+左旋多巴	未报告	与对照组比较,司来吉兰单用或联用左旋多巴均可显著改善患者的UPDRS总评分	①	17.0
Márquez-Cruz 2016 ^[21]	墨西哥	5	1 532	司来吉兰	左旋多巴	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	司来吉兰组与对照组患者的UPDRS总评分比较差异无统计学意义	①	24.0
Jiang 2020 ^[22]	中国	14	2 008	司来吉兰+左旋多巴或复方左旋多巴	左旋多巴或复方左旋多巴	Jadad量表	与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴或复方左旋多巴组患者的UPDRS总评分、UPDRS I评分、UPDRS II评分、UPDRS III评分、Webster评分均显著降低;不良事件发生率无明显提高	①②③④⑤⑥	24.5
苏娜 2014 ^[23]	中国	20	4 581	司来吉兰或司来吉兰+其他抗PD药物	安慰剂或其他抗PD药物	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与对照组比较,单用司来吉兰可显著改善患者的UPDRS总评分;司来吉兰+其他抗PD药物组与对照组的UPDRS总评分比较差异无统计学意义;司来吉兰单用或联用其他抗PD药物都能显著改善患者的UPDRS II评分;联用其他抗PD药物可显著改善患者的UPDRS III评分;但两组患者的病死率比较差异无统计学意义	①③④⑧	23.0
张文 2015 ^[24]	中国	5	1 158	司来吉兰+左旋多巴	左旋多巴	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴可显著改善患者的UPDRS总评分、UPDRS III评分、Webster评分;但两组患者的病死率、不良事件发生率比较差异无统计学意义	①④⑤⑥⑧	23.0
尤如芹 2015 ^[25]	中国	25	4 263	司来吉兰或司来吉兰+其他抗PD药物	安慰剂或空白对照或其他抗PD药物	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与对照组比较,司来吉兰可显著改善高加索人的UPDRS总评分;患者的不良事件发生率与司来吉兰无关	①⑥	24.5

注:①表示UPDRS总评分;②表示UPDRS I评分;③表示UPDRS II评分;④表示UPDRS III评分;⑤表示Webster评分;⑥表示不良事件发生率;⑦表示因不良事件退出率;⑧表示病死率

Note: ① means total score of UPDRS; ② means UPDRS I score; ③ means UPDRS II score; ④ UPDRS III score; ⑤ means Webster score; ⑥ means the incidence of adverse events; ⑦ means the rate of withdrawal due to adverse events; ⑧ means mortality

2.3 纳入文献的报告质量评价

纳入文献的PRISMA评分为16.5~27.0分(表2)。其中,2篇(16.67%)为15.0~21.0分^[16,20],为中等质量,提示报告有一定缺失;10篇(83.33%)为22.0~27.0分^[7-8,17-19,21-25],为高质量,提示报告相对完整,纳入研究中无相对严重的信息缺失。存在报告信息缺失的条目主要有:条目5(83.33%)、条目8(16.67%)、条目10(16.67%)、条目16(16.67%)、条目17(16.67%)、条目22(16.67%)、

条目23(33.33%)和条目27(41.67%)。结果见表3。

2.4 纳入文献的方法学质量评价

AMSTAR 2量表评价结果显示,7篇文献的方法学质量等级为极低质量^[7,16,20-21,23-25],3篇文献为低质量^[18-19,22],2篇文献为高质量^[8,17]。有10篇文献实施前制定的报告与计划书内容不一致^[7,16,18-25];1篇文献提供的检索策略不全面^[16];6篇文献列出但未充分证明排除理由^[7,16,20,23-25];1篇文献未使用合理的评估工具研究文献间的偏倚风

表3 纳入系统评价/Meta分析的PRISMA质量评分结果

Tab 3 Quality assessment by PRISMA for included systematic reviews/Meta-analysis

文章结构	PRISMA条目	条目编号	完整报告		部分报告		未报告		
			文献篇数	占比,%	文献篇数	占比,%	文献篇数	占比,%	
标题	标题	1	11	91.67	0	0	1	8.33	
摘要	结构性摘要	2	2	16.67	10	83.33	0	0	
前言	理论基础	3	12	100	0	0	0	0	
	目的	4	12	100	0	0	0	0	
方法	方案和注册	5	2	16.67	0	0	10	83.33	
	纳入标准	6	11	91.67	0	0	1	8.33	
	信息来源	7	10	83.33	1	8.33	1	8.33	
	检索	8	10	83.33	0	0	2	16.67	
	研究选择	9	11	91.67	0	0	1	8.33	
	资料提取方法	10	10	83.33	0	0	2	16.67	
	资料提取条目	11	12	100	0	0	0	0	
	单个研究存在的偏倚	12	12	100	0	0	0	0	
	概括效应指标	13	12	100	0	0	0	0	
	综合的分析方法	14	12	100	0	0	0	0	
	研究偏倚	15	12	100	0	0	0	0	
	其他分析	16	10	83.33	0	0	2	16.67	
	结果	研究选择	17	8	66.67	2	16.67	2	16.67
		研究特征	18	12	100	0	0	0	0
纳入研究偏倚风险		19	9	75.00	2	16.67	1	8.33	
单个研究结果		20	11	91.67	1	8.33	0	0	
合并结果		21	12	100	0	0	0	0	
研究间偏倚风险		22	9	75.00	1	8.33	2	16.67	
其他分析		23	8	66.67	0	0	4	33.33	
讨论	证据强度总结	24	11	91.67	1	8.33	0	0	
	局限性	25	12	100	0	0	0	0	
	结论	26	12	100	0	0	0	0	
资金	资金支持	27	7	58.33	0	0	5	41.67	

险^[20];2篇文献在解释/讨论结果时,未考虑纳入研究的偏倚风险^[20,23],2篇文献在定量合成时未充分调查发表偏倚^[20-21];所有文献均未报告纳入研究的资金来源^[7-8,16-25]。结果见表4。

表4 纳入系统评价/Meta分析的AMSTAR 2质量评价结果

Tab 4 AMSTAR 2 quality evaluation results of included systematic reviews/Meta-analysis

第一作者及发表年份	条目																质量等级	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Ives 2004 ^[7]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低
Caslake 2009 ^[8]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Olanow 1998 ^[6]	Y	N	Y	N	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
Macleod 2005 ^[17]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高
Talati 2009 ^[8]	Y	N	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Jost 2012 ^[9]	Y	N	Y	PY	Y	Y	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Marconi 2014 ^[20]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	N	N	Y	Y	N	N	N	Y	Y	极低
Márquez-Cruz 2016 ^[21]	Y	N	Y	PY	Y	Y	PY	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低
Jiang 2020 ^[22]	Y	N	Y	PY	Y	Y	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
苏娜 2014 ^[23]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	极低
张文 2015 ^[24]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
尤如芹 2015 ^[25]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低

注:Y表示是;N表示否;PY表示部分是

Note: Y means yes; N means no; PY means partial yes

2.5 纳入文献的证据质量分级

12篇文献均采用Meta分析合并^[7-8,16-25],共有31个结局指标,其中高质量指标1个(3.23%)^[18],中质量指标3个(9.68%)^[17,19],低质量指标5个(16.13%)^[7,17,19,22,24],极低质量指标21个(67.73%)^[8,16-17,20,22-25],不可评价结局指标1个(3.23%)^[21]。所有纳入文献的证据质量均未有升级因素;造成证据质量降级的主要因素有偏倚风险(87.10%)、发表偏倚(77.42%)、不精确性(51.61%)、不一致性(41.94%)。结果见表5。

2.6 纳入文献的结局指标评价

2.6.1 UPDRS总评分

共有8项研究报道了UPDRS总评分^[18-25]。其中,3项研究结果显示,与对照组比较,单用司来吉兰可显著改善患者的UPDRS总评分($P < 0.05$)^[19,23,25];3项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴可显著改善患者的UPDRS总评分($P < 0.05$)^[18,22,24];1项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰单用或联用左旋多巴均可显著改善患者的UPDRS总评分($P < 0.05$)^[20]。1项研究结果显示,司来吉兰+其他抗PD药物组患者的UPDRS总评分与对照组比较差异无统计学意义($P = 0.24$)^[23]。1项研究结果显示,司来吉兰组患者的UPDRS总评分与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)^[21]。

2.6.2 UPDRS I评分

1项研究报道了UPDRS I评分^[22]。结果显示,与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴(或复方左旋多巴)均可显著改善患者的UPDRS I评分($P = 0.002$)^[22]。

2.6.3 UPDRS II评分

共有3项研究报道了UPDRS II评分^[17,22-23]。其中,1项研究结果显示,与对照组比较,单用司来吉兰或联用其他抗PD药物均能显著改善患者的UPDRS II评分($P < 0.05$)^[23]。1项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴(或复方左旋多巴)均可显著改善患者的UPDRS II评分($P < 0.000 01$)^[22]。1项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰治疗1年可显著改善患者的UPDRS II评分($P = 0.006$)^[17]。

2.6.4 UPDRS III评分

共有4项研究报道了UPDRS III评分^[17,22-24]。其中,1项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰治疗1年患者的UPDRS III评分显著降低($P < 0.05$)^[17]。1项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰+其他抗PD药物可显著改善患者的UPDRS III评分($P = 0.000 1$)^[23]。2项研究结果显示,与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴(或复方左旋多巴)均可显著改善患者的UPDRS III评分($P < 0.000 1$)^[22,24]。

2.6.5 Webster评分

共有2项研究报道了Webster评分^[22,24]。结果显示,与对照组比较,司来吉兰+左旋多巴(或复方左旋多巴)均可明显改善患者的Webster评分($P < 0.000 1$)^[22,24]。

2.6.6 不良事件发生率

共有3项研究报道了不良事件

表5 纳入系统评价/Meta分析的GRADE证据质量等级结果

Tab 5 Results of GRADE quality evaluation of evidence in included systematic reviews/Meta-analysis

第一作者及发表年份	试验组干预措施/对照组干预措施	结局指标	偏倚风险	不间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	证据质量
Ives 2004 ^[7]	司来吉兰或司来吉兰+左旋多巴/安慰剂或安慰剂+左旋多巴	⑦	未降级	降1级	降1级	未降级	未降级	低
Caslake 2009 ^[8]	司来吉兰/左旋多巴	⑧	降1级	未降级	降1级	降1级	降1级	极低
		⑧	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
Olanow 1998 ^[16]	司来吉兰+溴隐亭/安慰剂+溴隐亭	⑧	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
		⑧	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
Macleod 2005 ^[17]	司来吉兰或司来吉兰+左旋多巴/不治疗或安慰剂或左旋多巴	③	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
		④	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
		⑦	降1级	未降级	降1级	降1级	未降级	极低
		⑧	降1级	未降级	未降级	降1级	未降级	低
Talati 2009 ^[8]	司来吉兰+左旋多巴/安慰剂+左旋多巴	①	未降级	未降级	未降级	未降级	未降级	高
Jost 2012 ^[19]	司来吉兰或司来吉兰+其他抗PD药物/安慰剂	①	未降级	未降级	未降级	未降级	降1级	中
		⑦	未降级	未降级	未降级	降1级	降1级	低
Marconi 2014 ^[20]	司来吉兰或司来吉兰+左旋多巴/安慰剂或安慰剂+左旋多巴	①	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
Márquez-Cruz 2016 ^[21]	司来吉兰/左旋多巴	①	降1级	未降级	NA	NA	NA	不可评价
Jiang 2020 ^[22]	司来吉兰+左旋多巴或复方左旋多巴/左旋多巴或复方左旋多巴	①	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
		②	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
		③	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
		④	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
		⑤	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
		⑥	降1级	未降级	降1级	降1级	降1级	极低
苏娜 2014 ^[23]	司来吉兰或司来吉兰+其他抗PD药物/安慰剂或其他抗PD药物	①	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
		③	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
		④	降1级	未降级	降1级	降1级	降1级	极低
		⑧	降1级	未降级	降1级	降1级	降1级	极低
张文 2015 ^[24]	司来吉兰+左旋多巴/左旋多巴	①	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
		④	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
		⑤	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
		⑥	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
		⑧	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
尤如芹 2015 ^[25]	司来吉兰或司来吉兰+其他抗PD药物/安慰剂或空白对照或其他抗PD药物	①	降1级	未降级	降1级	未降级	降1级	极低
		⑥	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低

注: NA表示数据缺失; ①表示UPDRS总评分; ②表示UPDRS I评分; ③表示UPDRS II评分; ④表示UPDRS III评分; ⑤表示Webster评分; ⑥表示不良事件发生率; ⑦表示因不良事件退出率; ⑧表示病死率

Note: NA means not available; ① means total score of UPDRS; ② means UPDRS I score; ③ means UPDRS II score; ④ means UPDRS III score; ⑤ means Webster score; ⑥ means the incidence of adverse events; ⑦ means rate of withdrawals due to adverse events; ⑧ means mortality

发生率^[22,24-25]。其中,1项研究结果显示,司来吉兰与患者的不良事件发生率无关($P=0.10$)^[25]。2项研究结果显示,司来吉兰+左旋多巴(或复方左旋多巴)组患者的不良事件发生率与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)^[22,24]。

2.6.7 因不良事件退出率 共有3项研究报道了因不良事件退出率^[7,17,19]。结果显示,与对照组比较,使用司来吉兰患者的因不良事件退出率更高($P<0.05$)^[7,17,19]。

2.6.8 病死率 共有5项研究报道了病死率^[8,16-17,23-24]。其中,4项研究结果显示,司来吉兰与患者病死率的提高无关($P>0.05$)^[8,16-17,23]。1项研究结果显示,司来吉兰+左旋多巴组患者的病死率与对照组比较差异无统计学意义($P=0.22$)^[24]。

3 讨论

目前,虽然已有关于司来吉兰治疗PD有效性和安全性的系统评价/Meta分析^[7-8,16-25],但这些研究的临床证据级别无法确定,因此本研究从方法学、报告质量等

方面进一步规范了系统评价/Meta分析研究的流程,以重新集中评定循证医学的证据质量,旨在为临床决策提供更为可靠的证据,为提高证据转化效率奠定基础。

本研究结果显示,司来吉兰在改善PD患者UPDRS总评分、UPDRS I评分、UPDRS II评分、UPDRS III评分及Webster评分等方面均具有显著效果,也未提高不良事件发生率及病死率。这提示司来吉兰具有较好的疗效和安全性。报告质量的评价结果显示,研究报告主要存在以下问题:缺少系统评价/Meta分析方案制定和注册意识,10项研究未提供方案及注册信息^[7,16,18-25];4项研究对于纳入研究的筛选流程描述不够全面^[16,20,23-24];3项研究对于纳入研究的偏倚风险评价不够全面或缺乏^[7,20,23];5项研究缺乏资金支持利益冲突的相关描述^[16,22-25]。方法学质量的评价结果显示,7项研究为极低质量^[7,16,20-21,23-25],3项研究为低质量^[18-19,22],2项研究为高质量^[8,17];所有研究的整体方案设计、方法实施、结局指标合并均较为规范,但均未报告纳入研究的资金来

源^[7-8,16-25];10项研究实施前制定的报告与计划书内容不一致^[7,16,18-25];4项研究未报告潜在利益冲突^[16,23-25]。这提示纳入的系统评价/Meta分析整体质量偏低。证据质量等级的评价结果显示,高质量指标1个、中质量指标3个、低质量指标5个、极低质量指标21个、不可评价结局指标1个;未有升级因素,造成证据质量降级的主要因素为偏倚风险、发表偏倚、不精确性、不一致性。这提示纳入系统评价/Meta分析的结局指标总体证据质量偏低,部分研究存在选择偏倚和发表偏倚,部分结局指标的异质性较大,结果可靠性一般。

本研究的局限性为:(1)仅纳入了中英文文献,其他语种的数据缺失可能会对结果造成一定影响;(2)检索时间截至2020年11月,后续证据的更新可能会对结果产生影响;(3)评价分析过程存在的主观性可能会造成偏倚。

综上所述,司来吉兰治疗PD的疗效和安全性均较好,但目前相关系统评价/Meta分析的方法学质量和证据质量均偏低,需进一步规范研究方法。基于此,笔者建议研究人员后续应在系统评价/Meta分析计划书制定、报告文献排除原因、原始RCT偏倚风险控制等方面进行改善,可根据GRADE方法对结局指标进行证据质量分级,尽量排除质量等级低的原始研究;同时注重研究方案的注册,严格按照AMSTAR 2量表及PRISMA声明的要求撰写文章,以期为司来吉兰在PD治疗中的应用提供高质量证据。

参考文献

[1] GOETZ C G, PAL G. Initial management of Parkinson's disease[J]. *BMJ*, 2014, 349: g6258.

[2] RASCOL O, LOZANO A, STERN M, et al. Milestones in Parkinson's disease therapeutics[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(6): 1072-1082.

[3] CERAVOLO R, ROSSI C, DEL PRETE E, et al. A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(2): 181-198.

[4] CONNOLLY B S, LANG A E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2014, 311(16): 1670-1683.

[5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南: 第4版[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 973-986.

[6] GROUP P S. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(3): 176-183.

[7] IVES N J, STOWE R L, MARRO J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3 525 patients[J]. *BMJ*, 2004, 329(7466): 593.

[8] CASLAKE R, MACLEOD A, IVES N, et al. Monoamine

oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD006661.

[9] 刘雅莉, 袁金秋, 杨克虎, 等. 系统评价再评价的制作方法简介及相关资料分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(1): 58-64.

[10] ATKINS D, BEST D, BRISS P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490.

[11] The Cochrane Collaboration. Chapter 22: overviews of reviews in: Higgins JPT, Green S, editors *cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2*[EB/OL]. [2021-04-10]. <https://training.cochrane.org/handbook>.

[12] HUGHES A J, DANIEL S E, KILFORD L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184.

[13] 蒋雨平, 王坚, 丁正同, 等. 原发性帕金森病的诊断标准: 2005年[J]. *中国临床神经科学*, 2006, 14(1): 40.

[14] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.

[15] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.

[16] OLANOW C W, MYLLYLÄ V V, SOTANIEMI K A, et al. Effect of selegiline on mortality in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 1998, 51(3): 825-830.

[17] MACLEOD A D, COUNSELL C E, IVES N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): CD004898.

[18] TALATI R, REINHART K, BAKER W, et al. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(7): 500-505.

[19] JOST W H, FRIEDE M, SCHNITKER J. Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease[J]. *Basal Ganglia*, 2012, 2(4): S17-S26.

[20] MARCONI S, ZWINGERS T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(13): 1879-1882.

[21] MÁRQUEZ-CRUZ M, DÍAZ-MARTÍNEZ J P, SOTOMOLINA H, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of monotherapy in early Parkinson's di-

4例儿童侵袭性真菌感染病例分析及文献回顾^Δ

葛洁*,关月#,乔逸,王婧雯(空军军医大学第一附属医院药学部,西安 710032)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3038-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.16



摘要 目的:为临床儿童侵袭性真菌感染的诊治提供参考。方法:我院收治了4例病情较危重的侵袭性真菌感染男性患儿,年龄为3个月~17岁,疾病类型包括肺炎、心内膜炎、脑膜炎、肺部感染,感染病原菌涉及阿萨希毛孢子菌、葡萄牙假丝酵母菌、球形马拉色菌、季也蒙毕赤酵母菌、链格孢霉菌、克柔假丝酵母菌。临床药师全面跟踪治疗并回顾文献,协助医师制定治疗方案,分别给予氟康唑氯化钠注射液(6 mg/kg,静脉滴注,qd)、注射用醋酸卡泊芬净(负荷剂量32 mg,维持剂量25 mg,静脉滴注,qd)、氟康唑胶囊(400 mg,口服,qd)、注射用伏立康唑(200 mg,静脉注射,q12 h)+注射用醋酸卡泊芬净(负荷剂量70 mg,维持剂量50 mg,静脉注射,qd)等对症治疗,并密切监测患儿治疗过程中相关指标的变化情况和不良反应的发生情况。结果:医师采纳临床药师建议,3例患儿治疗后好转,1例患儿治疗后未愈;均无严重不良反应发生。结论:临床一旦发现类似感染应结合病原菌种类及耐药特征及时给予针对性治疗,以有效控制病情。本文为类似真菌感染患儿提供治疗参考。

关键词 侵袭性真菌感染;病例分析;儿童;文献回顾

Analysis of 4 Cases of Fungal Infections in Children and Literature Review

GE Jie, GUAN Yue, QIAO Yi, WANG Jingwen (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide a reference for the diagnosis and treatment of invasive fungal infection in children. **METHODS:** Four male children with invasive fungal infection in critical condition, aged from 3 months to 17 years, were treated in our hospital. The types of diseases included pneumonia, endocarditis, meningitis and pulmonary infection. The pathogens involved *Trichosporon asahii*, *Candida portugal*, *Malassezia globosa*, *Pichia guilliermondii*, *Alternaria alternate* and *Candida krusei*. Clinical pharmacists comprehensively followed up the treatment and reviewed the literature to assist doctors in formulating treatment plans. They provided Fluconazole sodium chloride injection (6 mg/kg, ivgtt, qd), Caspofungin acetate for injection (loading dose 32 mg, maintenance dose 25 mg, ivgtt, qd), Fluconazole capsules (400 mg, p.o., qd) and Voriconazole for injection (200 mg, i.v., q12 h)+Caspofungin acetate for injection (loading dose 70 mg, maintenance dose 50 mg, i.v., qd) and other symptomatic treatment, and closely monitored the changes of relevant indicators and the occurrence of ADR during the treatment of children. **RESULTS:** The doctor adopted the clinical pharmacist's suggestion, three cases were relieved and one was not cured. No serious ADR was found. **CONCLUSIONS:** Once similar infections are found in clinic, timely targeted treatment should be given in combination with the types of pathogens and drug resistance characteristics, so as to effectively control the disease. The real cases provided in this article can provide evidence for the treatment of children with fungal infection.

KEYWORDS Invasive fungal infection; Case analysis; Children; Literature review

- sease: implications for Latin America[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016, 16(1):97-102.
- [22] JIANG D Q, LI M X, JIANG L L, et al. Comparison of selegiline and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in the treatment of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32

- (5):769-779.
- [23] 苏娜,吴斌,徐珽.司来吉兰治疗帕金森病的有效性与安全性的系统评价[J].中国医院药学杂志,2014,34(14):1206-1212.
- [24] 张文,路宁维,谢华,等.司来吉兰联合左旋多巴治疗帕金森病的Meta分析[J].中国现代应用药学,2015,32(12):1498-1502.
- [25] 尤如芹.司来吉兰治疗帕金森病的Meta分析[D].长春:吉林大学,2015.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.72074218)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-84775475。
E-mail:183201508@qq.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:029-84775475。E-mail:23395691@qq.com

(收稿日期:2021-06-22 修回日期:2021-11-07)

(编辑:陈宏)