

雷沙吉兰治疗帕金森病的Meta分析

佟玉珊 杨新玲*

新疆医科大学第三附属医院干部病房(乌鲁木齐 830054)

摘要 目的 系统评价雷沙吉兰治疗帕金森病的有效性和安全性。方法 计算机检索 The Cochrane Library (2013年第3期)、Web of Science、MEDLINE (Ovid)、PubMed、CBM、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,收集雷沙吉兰治疗帕金森病的随机对照试验(RCT),检索时限均从建库至2013年3月。由2位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量后,采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入6个RCT,共2865例患者。Meta分析结果显示:2 mg/d 和 1 mg/d 雷沙吉兰的疗效均优于安慰剂[MD=-3.16, 95%CI (-3.21, -3.11), $P<0.000\ 01$; MD=-3.01, 95%CI (-3.06, -2.96), $P<0.000\ 01$],且1 mg/d 雷沙吉兰的疗效优于2 mg/d 雷沙吉兰[MD=-0.65, 95%CI (-0.73, -0.57), $P<0.000\ 01$]。在安全性方面,雷沙吉兰在恶心、头痛、头昏发生率方面与安慰剂相当,两组差异无统计学意义[OR=0.72, 95%CI (0.49, 1.07), $P=0.60$; OR=1.02, 95%CI (0.70, 1.49), $P=0.91$; OR=0.87, 95%CI (0.49, 1.55), $P=0.35$]。结论 当前有限证据表明,雷沙吉兰可有效治疗早期帕金森病,且1 mg/d 雷沙吉兰疗效优于2 mg/d 雷沙吉兰。同时,雷沙吉兰具有良好的耐受性及安全性。由于本系统评价纳入研究较少,证据强度有限,上述结论仍需更多高质量研究加以验证。

关键词 帕金森病;雷沙吉兰;单胺氧化酶-B抑制剂;Meta分析;系统评价;随机对照试验

Rasagiline for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis

TONG Yu-shan, YANG Xin-ling*

Cadre Ward, The Third Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract Objective To systematically review the effectiveness and safety of rasagiline for Parkinson's disease. **Methods** Databases including The Cochrane Library (Issue 3, 2013), Web of Science, MEDLINE (Ovid), PubMed, CBM, CNKI, WanFang Data and VIP were electronically searched from inception to March 2013 for randomized controlled trials (RCTs) on rasagiline for Parkinson's disease. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data, and assessed the methodological quality of included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.1 software. **Results** In total, 6 studies involving 2 865 patients were included. The results of meta-analyses indicated that, compared with placebo, rasagiline 2 mg/d and 1 mg/d was significantly effective (MD=-3.16, 95%CI -3.21 to -3.11, $P<0.000\ 01$; MD=-3.01, 95%CI -3.06 to -2.96, $P<0.000\ 01$). Rasagiline 1 mg/d was more effective than rasagiline 2 mg/d in the treatment of early PD (MD=-0.65, 95%CI -0.73 to -0.57, $P<0.000\ 01$). There was no significant difference between rasagiline and placebo in the incidences of nausea, headache, and dizziness (nausea: OR=0.72, 95%CI 0.49 to 1.07, $P=0.60$; headache: OR=1.02, 95%CI 0.70 to 1.49, $P=0.91$; dizziness: OR=0.87, 95%CI 0.49 to 1.55, $P=0.35$). **Conclusion** Rasagiline is effective for early Parkinson's disease, and the dosage 1 mg/d is better than 2 mg/d based on current limited evidence. Rasagiline has a good tolerance and safety. Due to the limited quantity of the included studies and the evidence with limited strength, further high-quality RCTs are needed to verify the aforementioned conclusion.

Key words Parkinson's disease; Rasagiline; Monoamine oxidase type B inhibitor; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

DOI: 10.7507/1672-2531.20140036

基金项目:国家自然科学基金面上项目“LRRK2 基因多态性/突变性与新疆地区维吾尔族人群帕金森病的相关研究”(编号:81160143)

作者简介:佟玉珊,女(1987年~),硕士研究生,住院医师,以运动障碍性疾病的诊断及治疗为主要研究方向。

Email: tongyushan828@163.com

* 通讯作者, Email: poplar862@sohu.com

帕金森病(parkinson's disease, PD)是一种常见的慢性神经系统退行性疾病。各年龄段均可发病,但以中老年居多。随着人口老龄化,其发病率逐年上升,且发病人群呈现年青化趋势,给家庭和社会造成了沉重负担。目前左旋多巴(L-dopa)仍是治疗PD最有效的药物,但在使用2~5年后会出现行

效减退及远期副作用,如运动波动(包括剂末现象、开关现象和冻结现象)和异动症(包括双相异动症和肌张力障碍)等^[1]。雷沙吉兰(rasagiline,商品名:Azilect,化学名:N- 炔丙基-1-[R]-氨基苄满)是第二代高选择性不可逆 MAO-B 抑制剂,能增强多巴胺的传递信号,阻断脑内多巴胺分解,升高纹状体内多巴胺水平^[2],延长多巴胺作用时间,从而改善 PD 临床症状,但目前国内对其临床疗效及安全性研究较少。本研究旨在采用 Cochrane 系统评价方法,全面收集国内外发表的雷沙吉兰治疗帕金森病的相关文献,系统评价其疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),文种不限。

1.1.2 研究对象 符合英国脑库关于 PD 诊断标准^[3]的受试者,有明确运动及非运动症状者(至少包含以下典型运动症状中的 2 项:静止性震颤、僵硬、运动迟缓)。受试者疾病严重程度 Hoehn-Yahr 分级为 1 ~ 4 级。可纳入有能力独立签署知情同意的精神疾病者[MMSE (mini-mental state examination)评分低于 23]。排除有药物使用禁忌、继发性帕金森综合征、严重抑郁和心理障碍、严重肝功损害、肾功损害及血液疾病、严重消化系统疾病、严重营养不良者、妊娠及哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 试验组:采用雷沙吉兰或左旋多巴联合雷沙吉兰治疗;对照组:采用安慰剂治疗。

1.1.4 结局指标 UPDRS 总评分表、不良反应发生率(恶心、头痛、头昏等)。

1.2 检索策略

计算机检索 The Cochrane Library (2013 年第 3 期)、Web of Science、MEDLINE (Ovid)、PubMed、CBM、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,同时追溯纳入研究的参考文献,检索时限均从建库至 2013 年 3 月。

按照 PICOS 策略制定检索式^[4],中文检索词包括帕金森病、雷沙吉兰、单胺氧化酶 B 抑制剂;英文检索词包括 parkinson*、rasagiline、monoamine oxidase type B inhibitor、randomized controlled trial。所有检索采取主题检索和自由检索相结合的方式,并根据具体数据库调整检索策略。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立阅读文题、摘要及全文,根

据纳入与排除标准筛选文献并提取数据,对结果进行交叉核对,如遇分歧讨论或协商解决。资料提取的主要内容包括:一般资料:题目、作者、发表日期和文献来源;研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、治疗期及干预措施;结局指标。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

参考 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 中对 RCT 的偏倚风险评价工具^[5-8]评价纳入研究的方法学质量。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.1 软件进行统计分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)及其 95%CI,计量资料采用均数差(MD)及其 95%CI 为效应分析统计量。若各研究结果间无统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。若各研究结果间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50%$),首先分析异质性来源,对无临床异质性的各研究结果采用随机效应模型进行 Meta 分析,而对存在临床异质性的各研究结果仅行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 612 篇,经逐层筛选后,最终纳入 6 个 RCT^[9-14],共 2 865 例患者,均为英文文献,试验地点分布在美国、加拿大等国。文献筛选流程

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 parkinson*[Title/Abstract]
#2 "Parkinson Disease"[Mesh]
#3 #1 OR #2
#4 rasagiline[Title/Abstract]
#5 azilect[Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 placebo[Title/Abstract]
#8 "Placebos"[Mesh]
#9 #7 OR #8
#10 random*[Title/Abstract]
#11 "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]
#12 #10 OR #11
#13 #3 AND #6 AND #9 AND #12
```

及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

所有纳入研究均报道了所研究人群的年龄、性别及疾病严重程度,且均进行基线一致性分析,纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

结果见表 2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 UPDRS 总分 3 个研究^[11-13] 报告了 2 mg/d 雷沙吉兰与安慰剂比较的 UPDRS 总分变化,固

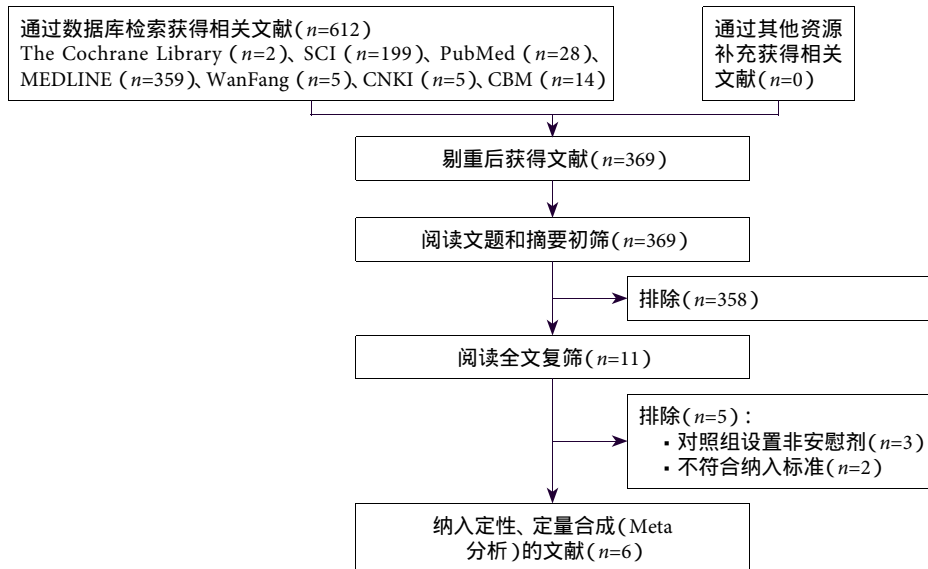


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	Hoehn-Yahr 分级(分)	1 mg/d 雷沙吉兰 组平均病程(年)	干预措施		随访时 间(周)	结局 指标
				T	C		
PSG 2005 ^[9]	404 (266/138)	<5	8.8	T:雷沙吉兰 1 mg,po,qd+左旋多巴基础量*,26周	安慰剂+左旋多巴基础量	26	
Rascol 2005 ^[10]	687 (231/456)	<5	8.7	T:雷沙吉兰 1 mg,po,qd+左旋多巴基础量,18周	安慰剂+左旋多巴基础量	18	
PSG 2002 ^[11]	1 176 (581/595)	3	0.92	T ₁ :雷沙吉兰 1 mg,po,qd,26周 T ₂ :雷沙吉兰 2 mg,po,qd,26周	安慰剂	26	
Stern 2004 ^[12]	472 (313/159)	<3	1.3 ^a	T ₁ :雷沙吉兰 1 mg,po,qd,10周 T ₂ :雷沙吉兰 2 mg,po,qd,10周	安慰剂	10	
Warren 2009 ^[13]	56 (43/13)	<3	4.6	T ₁ :雷沙吉兰 1 mg,po,qd,36周 T ₂ :雷沙吉兰 2 mg,po,qd,36周	安慰剂	36	
Rabey 2000 ^[14]	70 (57/13)	4	5.9	T ₁ :雷沙吉兰 1 mg,po,qd+左旋多巴基础量,18周 T ₂ :雷沙吉兰 2 mg,po,qd+左旋多巴基础量,18周	安慰剂+左旋多巴基础量	18	

T:试验组;C:对照组;*左旋多巴基础量:患者入组时左旋多巴的用量,在试验过程中该量不增加;a:其中 1 例患者的病程为 10 年;UPDRS 总分;总关期时间;CGIC 评分;ADL 评分;Schwab and England 评分

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏方法	对研究者和受试者施盲	对结局评价者施盲	结果数据的完整性	是否选择性报告研究结果	其他偏倚来源
PSG 2005 ^[9]	计算机生成随机代码	不清楚	是	是	是	是	不清楚
Rascol 2005 ^[10]	不清楚	仅提及	是	是	是	是	不清楚
PSG 2002 ^[11]	不清楚	仅提及	是	是	是	是	不清楚
Stern 2004 ^[12]	计算机生成随机代码	药片外观相同	是	是	是	是	不清楚
Warren 2009 ^[13]	计算机生成随机代码	仅提及	是	是	是	是	不清楚
Rabey 2000 ^[14]	不清楚	药片外观相同	是	是	是	是	不清楚

定效应模型 Meta 分析结果显示, 2 mg/d 雷沙吉兰疗效优于安慰剂, 两组差异有统计学意义[MD=-3.16, 95%CI (-3.21, -3.11), P<0.000 01](图 2)。

2 个研究^[11,13] 报告了 1 mg/d 雷沙吉兰与安慰剂比较的 UPDRS 总分变化, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 1 mg/d 雷沙吉兰疗效优于安慰剂, 两组差异有统计学意义[MD= -3.01, 95%CI (-3.06, -2.96), P<0.000 01](图 3)。

2 个研究^[11,13] 报告了 1 mg/d 与 2 mg/d 雷沙吉兰比较的 UPDRS 总分变化, 固定效应模型的 Meta 分析结果显示, 1 mg/d 雷沙吉兰疗效优于 2 mg/d 雷沙吉兰, 两组差异有统计学意义[MD= -0.65, 95%CI (-0.73, -0.57), P<0.000 01](图 4)。

2.4.2 不良反应发生率 分别有 5 个^[9-13]、3 个^[11-13] 和 3 个^[10-12] 研究报告了雷沙吉兰与安慰剂比较治疗帕金森病的恶心、头痛和头昏发生率, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 两组恶心、头痛、头昏发生率均相当, 其差异均无统计学意义[OR=0.72,

95%CI (0.49, 1.07), P=0.11; OR=1.02, 95%CI (0.70, 1.49), P=0.91; OR=0.87, 95%CI (0.49, 1.55), P=0.64](图 5)。

3 讨论

PD 是常见的神经系统退行性疾病, 已成为仅次于阿尔兹海默病的神经系统疾病。随着人口平均寿命的增长, 人口老龄化的加剧, PD 患病人数必然呈现逐年增长的趋势, 人们也越来越关注 PD 治疗药物。

雷沙吉兰作为一种新型、高度选择性、不可逆性强效单胺氧化酶-B 抑制剂, 是有效的单药或辅助左旋多巴治疗早期和晚期 PD 的药物^[15]。与第一代 MAO-B 抑制剂司来吉兰相比, 雷沙吉兰疗效更好、副作用更少。其可抑制内源性及外源性多巴胺分解, 延长多巴胺的作用时间, 从而改善临床症状。有研究表明, 雷沙吉兰的抑制作用高于司来吉兰 5 至 10 倍, 与司来吉兰相比, 雷沙吉兰的分解产物为

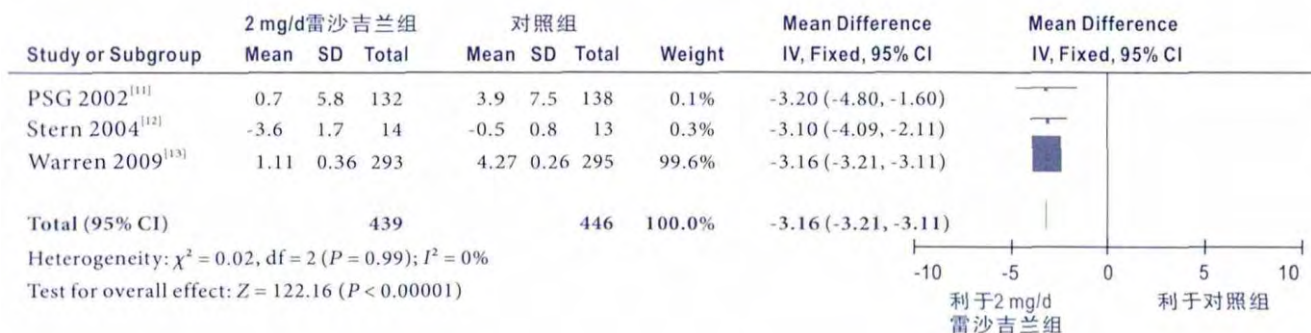


图 2 2 mg/d 雷沙吉兰与安慰剂治疗帕金森病 UPDRS 总评分比较的 Meta 分析



图 3 1 mg/d 雷沙吉兰与安慰剂治疗帕金森病 UPDRS 总评分比较的 Meta 分析

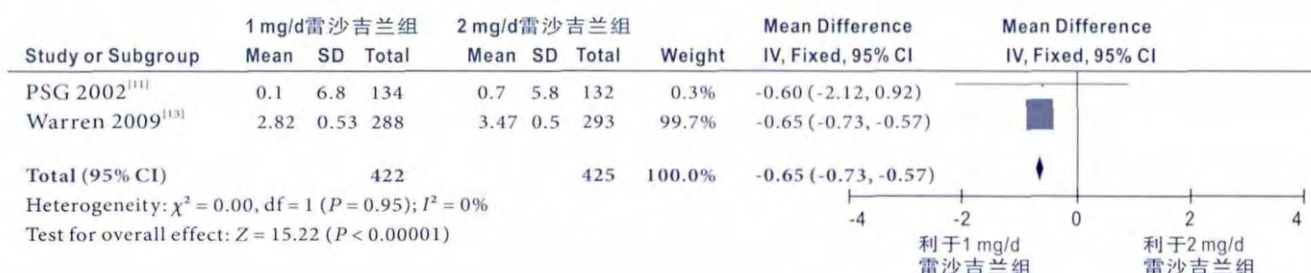


图 4 1 mg/d 与 2 mg/d 雷沙吉兰治疗帕金森病 UPDRS 总评分比较的 Meta 分析

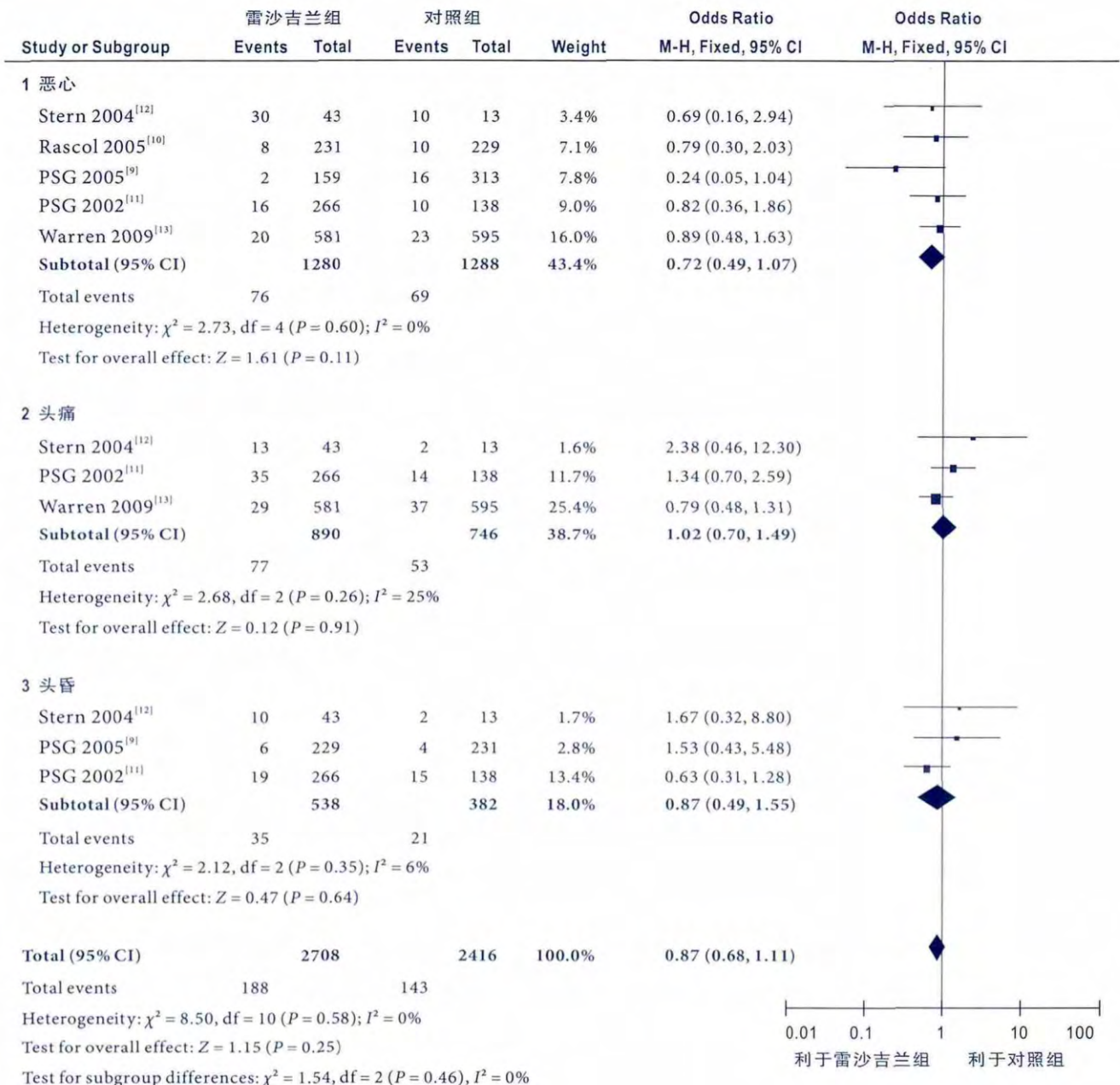


图 5 雷沙吉兰与安慰剂不良反应发生率比较的 Meta 分析

印满氨酸而非可引起神经毒性的 L- 甲基苯丙胺或左旋苯丙胺,故不会增加酪胺类物质的奶酪反应,也不具有拟交感活性^[16]。

本研究结果显示,雷沙吉兰疗效明显优于安慰剂组,且头痛、头晕、恶心的发生率与安慰剂组相当,提示雷沙吉兰具有较好的用药安全性。Swarztrauber 等^[17]通过 2 个 RCT,探讨了年龄因素对使用雷沙吉兰后不良反应的影响,将年轻(年龄 <70 岁)和老年(年龄 70 岁)受试者的结果进行对比。尽管老年患者更易于出现严重副作用,但尚无统计学证据显示年龄与使用雷沙吉兰导致的不良反应之间存在相关性,换言之,雷沙吉兰在治疗老年 PD

患者过程中,尚无需进行特殊安全防护措施。此外,有多个针对单胺氧化酶是否增加病死率的 RCT^[18-20]结果显示,包括司来吉兰、雷沙吉兰、拉扎贝胺等在早期 PD 应用并不增加病死率,且可延缓左旋多巴用药,更好地改善患者症状。

目前由 Keating 等^[21]编写的最新雷沙吉兰治疗 PD 指南提示:雷沙吉兰作为单药治疗或作为左旋多巴的辅助用药为对症治疗帕金森氏症成年患者提供了一个有效选择。早期 PD 患者单用雷沙吉兰 1 mg/d 较安慰剂组可改善疾病症状。晚期 PD 患者使用雷沙吉兰 0.5 或 1 mg/d 辅助左旋多巴治疗,可显著减少每日总“关期”时间。雷沙吉兰作为单药治疗

或辅助治疗 PD 耐受性良好。

本系统评价结果是建立在国内外雷沙吉兰有效性及安全性原始研究结果的基础上,由于未检索到国内有关雷沙吉兰治疗 PD 的临床试验,故纳入研究来自国外。纳入研究大多描述了详细的随机方法,部分描述了具体的分配隐藏方法,且 6 个研究均采用双盲,并均描述了退出/失访情况,纳入研究整体质量较高。但部分研究报告数据不全,为通过联系作者及相关机构补充获得。

综上所述,现有临床证据表明,雷沙吉兰与安慰剂相比,其单药或辅助左旋多巴治疗早期和晚期 PD 可取得较好疗效,能明显改善运动波动症状,提高患者生活质量,不良反应较安慰剂组未见明显增加。由于纳入研究数量、样本量所限,该结论仍需开展更多高质量研究加以验证。

参 考 文 献

- Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(8): 916-929.
- Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(8): 878-894 .
- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, 66(7): 968-975.
- 邓可刚. 循证医学证据的检索步骤与检索系统的选择. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(9): 634-637.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org>. [2013-03-20].
- 刘鸣. 临床研究选择和纳入. 刘鸣, 主编. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 97-108.
- 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(2): 127-133.
- 袁金秋, 刘雅莉, 杨克虎, 等. 系统评价在评价纳入研究的质量评价方法调查. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(2): 238-242.
- Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol*, 2005, 62(2): 241-248.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005, 365(1): 947-954 .
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*, 2002, 59(1): 1937-1943.
- Stern MB, Marek KL, Friedman J, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 2004, 19(8): 916-923.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2009, 361(13): 1268-1278.
- Rabey JM, Sagi I, Huberman M, et al. Rasagiline Mesylate, a New Mao-B Inhibitor for the Treatment of Parkinson's Disease: A Double-Blind Study as Adjunctive Therapy to Levodopa. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23(6): 324-330.
- Kathryn DG, Vanessa KH. Adjunctive therapy in Parkinson's disease: the role of rasagiline. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 9(1): 285-294.
- Bar-Am O, Weinreb O, Amit T, et al. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline. *J Neurochem*, 2010, 112(5): 1131-1137.
- Swarztrauber K, Koudelka C, Brodsky MA. Initial pharmacotherapy in population of veterans with parkinson disease. *Neurology*, 2006, 66(9): 1425-1426.
- Keating GM, Lyseng-Williamson KA, Hoy SM. Rasagiline: a guide to its use in Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 2012, 26(9): 781-785.
- Olanow CW, Myllyla VV, Sotaniemi KA, et al. Effect of Selegiline on mortality in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurology*, 1998, 51(3): 825-830.
- Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, et al. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of Selegiline in early Parkinsonian patients treated with levodopa. *Eur J Neurol*, 1999, 6(2): 141-150.
- The Parkinson Study Group. Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1996, 40(1): 99-107.

收稿日期: 2013-02-24 修回日期: 2014-02-03
 本文编辑: 蔡羽嘉