

罗替戈汀透皮贴剂治疗帕金森病的系统评价与Meta分析

王庆勇¹, 孙维伯², 杨燕¹, 屈媛媛¹, 冯楚文¹, 王德龙¹, 李超然¹, 杨添淞³, 孙忠人¹

摘要 目的:系统评价罗替戈汀透皮贴剂治疗帕金森病(PD)的有效性和安全性。**方法:**计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方学术数据库(Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(Sino Med)、PubMed、Cochrane图书馆(Cochrane Library)、Embase数据库等7个数据库,搜集罗替戈汀透皮贴剂治疗PD的临床随机对照试验,检索时限均为建库至2020年11月11日。由两位研究者独立对文献进行资料提取和质量评价后,使用Stata软件和RevMan软件进行Meta分析。**结果:**共纳入16项RCT研究,包括4 682例受试者。Meta分析结果显示罗替戈汀透皮贴剂显著降低PD患者的UPDRS-III、UPDRS-II及UPDRS-(II+III)评分,改善了PD患者的运动症状和日常生活症状;此外,罗替戈汀透皮贴剂显著降低了PD患者的PDSS-2评分,改善了PD患者的睡眠质量。与安慰剂对照组相比,罗替戈汀透皮贴剂并未增加不良事件的发生率。**结论:**证实罗替戈汀透皮贴剂治疗PD的有效性和安全性。

关键词 罗替戈汀透皮贴剂;帕金森病;系统评价;Meta分析

中图分类号 R741;R742.5 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201197

本文引用格式:王庆勇, 孙维伯, 杨燕, 屈媛媛, 冯楚文, 王德龙, 李超然, 杨添淞, 孙忠人. 罗替戈汀透皮贴剂治疗帕金森病的系统评价与Meta分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(11): 621-628.

Effect of Rotigotine Transdermal Patch in Treating Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis WANG Qing-yong¹, SUN Wei-bo², YANG Yan¹, QU Yuan-yuan¹, FENG Chu-wen¹, WANG De-long¹, LI Chao-ran¹, YANG Tian-song³, SUN Zhong-ren¹. 1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract Objective: To assess the efficacy and safety of Rotigotine transdermal patch (TP) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** Articles were searched for involving randomized controlled trials (RCTs) of PD treatment using rotigotine TP that were published before November 11, 2020 on the CNKI, Wangfang, VIP, Sino Med, PubMed, Cochrane Library, and EMBASE databases. Data extraction and assessment of methodological bias of the RCTs were independently completed by 2 researchers. Meta-analysis of data was performed using Stata and RevMan software. **Results:** A total of 16 RCTs with 4 682 PD patients were enrolled. Rotigotine TP significantly reduced UPDRS-III, UPDRS-II, and UPDRS-(II+III) scores, indicating that the treatment led to a significant amelioration of movement symptoms and ADL limitations. Moreover, Rotigotine TP significantly reduced PDSS-2 scores, suggesting that it led to a remarkable improvement in sleep quality. Compared with placebo group subjects, patients taking Rotigotine TP did not experience a greater incidence of adverse events. **Conclusion:** The efficacy and safety of Rotigotine TP in treating PD were verified.

Key words Rotigotine transdermal patch; Parkinson's disease; systematic review; Meta analysis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又被称为震颤麻痹,是一种常见于老年人的神经系统变性疾病,由英国医生James Parkinson于1817年首次报道^[1]。临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征,主要病理改变为黑质多巴胺能神经元变性坏死,但其病因尚不明确^[2]。据报道,60岁以上的老人约1%患有严重的PD,PD已成为全球老龄化人群中的公共卫生问题^[3]。

到目前为止,左旋多巴(L-dopa)药物仍然是PD治疗的“金标准”,无论是药物还是手

术治疗PD都没有取得令人满意的新进展^[4]。尽管最初服用左旋多巴可能会为患者带来数年的疗效显著期,但连续服用会导致一系列严重问题,如药效减退并发症、运动波动和左旋多巴诱发的异动症(Levodopa-induced dyskinesias, LDID)等^[5]。这些并发症在PD晚期的发生机制尚不清楚,也尚无有效的治疗方法。一些研究认为,合理使用左旋多巴可延长疗效期,减少“关闭”状态,缓解晚期的运动障碍^[6,7]。皮下或经皮给药、卡比多巴/左旋多巴肠凝剂、吸入左旋多巴和延长释放

作者单位

1. 黑龙江中医药大学
哈尔滨 150040

2. 哈尔滨医科大学
哈尔滨 150081

3. 黑龙江中医药大学附属第一医院
哈尔滨 150040

基金项目

国家自然科学基金面上项目(No. 82074539、81873387);
国家自然科学基金青年项目(No.81704170);黑龙江省自然科学基金(No. LH2020H092);黑龙江省博士后科研启动金(No.LBH-Q18117)

收稿日期

2020-12-07

通讯作者

孙忠人

szr006@163.com

等特殊的给药方式能够持续维持左旋多巴的药性,对于治疗PD患者晚期的运动并发症具有重要意义,其中“皮下或经皮”给药的效果显而易见^[8-11]。

除左旋多巴外,罗替戈汀作为一种非麦角多巴胺受体激动剂,由于其具有脂溶性,也被考虑用于经皮给药来治疗PD,目前已被制作成透皮贴剂。其最早由德国施瓦茨制药公司研制,在2007年获FDA批准上市,商品名为Neupro,贴剂有4种规格,分别为10 cm²(相当于2.4 mg剂量)、20 cm²(4.8 mg剂量)、30 cm²(7.2 mg剂量)、40 cm²(9.6 mg剂量)^[12],罗替戈汀透皮贴剂(rotigotine transdermal patch, rotigotine TP)能在24 h内持续给药,维持24 h内的稳定血药浓度^[13],最终改善PD患者的运动症状和整体表现^[14,15]。在过去的十年里,许多临床试验都在评估罗替戈汀透皮贴剂的疗效和安全性,几篇叙述性评论也对此进行了总结^[16,17]。此外,先前的两项Meta分析对罗替戈汀透皮贴剂治疗PD的有效性和安全性进行了系统评价,但主要集中于对PD患者运动症状的分析^[18,19]。目前,PD患者的非运动性症状如睡眠障碍等也日益受到关注^[20,21]。本研究根据PRISMA指南设计Meta分析,试图纳入最新的随机对照试验,以评估罗替戈汀透皮贴剂对PD患者的运动和非运动症状,特别是睡眠障碍的有效性和安全性,希望获得循证医学证据,以提高对罗替戈汀透皮贴剂临床应用的认知。

1 资料与方法

本文在整个过程中始终遵循系统评价和Meta分析的PRISMA原则,并依照此标准进行Meta分析。

1.1 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方学术期全文数据库(Wanfang)、Cochrane图书馆(Cochrane Library)、PubMed、荷兰医学文献数据库(EMbase)7个数据库,自建库至2020年11月的罗替戈汀透皮贴剂治疗PD的临床随机对照试验的文献,语种限制为中文和英文。检索词分为罗替戈汀、PD、随机对照试验3个部分,其中罗替戈汀的检索词包括罗替戈汀、Rotigotine等;PD的检索词包括帕金森、PD、震颤麻痹、Parkinson disease、Idiopathic Parkinson's Disease、Parkinson's Disease等;随机对照试验的检索词包括randomized controlled trial、randomized、controlled trial、randomized trial和随机等。检索策略采用主题词和自由词检索相结合。文献

纳入标准:符合循证医学PICOS原则,即研究对象(patient, P):患者的年龄、性别、病例来源不限,符合国际公认的疾病诊断标准;干预手段(intervention, I):试验组采用罗替戈汀透皮贴剂疗法;对照组措施(comparison intervention, C):安慰剂透皮贴剂等(种类不限);结局指标(outcomes, O):PD患者的运动症状及非运动症状评价指标;研究设计(study design, S):随机对照试验(RCT)。文献排除标准:重复发表文献,仅选择一篇纳入;不同剂量的罗替戈汀透皮贴剂进行比较;研究方法学质量评价中“未知风险”和“高风险”的条目多于4个;没有可用效应指标数据的研究。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选及资料提取 两位评价者独立平行进行,通过阅读标题、摘要及全文,以确定符合纳入标准的文献,并对纳入文献的结果进行交叉核对,如有分歧则由第3位评价者决定是否将其纳入。将最终选出的文献进行归类,并使用Excel对研究资料进行分析。

1.2.2 质量评价 使用Cochrane系统评价手册5.1.0版RCT偏倚风险评估工具^[22]对纳入的RCT进行方法学质量的评价,偏倚类型包括6个方面,7个条目:选择偏倚(随机序列产生和分配隐藏)、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚、其他偏倚。两位评价者独立平行对6个方面的偏倚进行“低风险”“未知风险”“高风险”评估,如有分歧则需两人讨论解决或由第3位评价者决定其是否纳入。此外,使用Jadad评分^[23]对文献质量进行评价:①随机:若描述了具体的随机方法,如计算机随机等,而且方法正确,则评2分;若文献中只提及“随机分配”或者“随机”,而未描述具体的方法,则评1分;②盲法:若采用双盲,则评2分;若只描述为“盲法”或采用单盲,则评1分;③随访:若文献中描述了失访和退出的具体情况,则评1分。总分为3项之和。1~2分为是低质量文献,3~5分为高质量文献。

1.3 统计学处理

采用RevMan5.3软件及STATA软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%CI表示,计量资料采用(标准±均数差)(SMD)表示。当各研究间无异质性时($P>0.1$ 且 $I^2<50%$),采用固定效应模型;如各研究间存在统计学异质性时($P\leq 0.1$ 且 $I^2>50%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析;当研究间存在统计学异质性而无临床异质性时,采用随机效应模型。采用Prism软件作图。

2 结果

2.1 纳入研究基本情况

搜索各数据库最初获得潜在文献409篇,参照纳入与排除标准,通过阅读题目和摘要排除明显不相关的文献381篇。对剩余的28篇文献查找全文,阅读全文进一步排除12篇文献。最终纳入16项随机对照试验,除一项^[24]外,其他15项均为双盲实验设计;仅2项研究为单中心试验^[24,25],其他均为多中心试验。共计纳入4682例PD患者,其中罗替戈汀透皮贴剂组2617例,安慰剂组1469例。在纳入的文献中,早期PD患者的研究5篇^[28,33,35,37,39],参与者处于Hoehn & Yahr分级I~III级;晚期PD患者的研究6篇^[25,30-32,36,38],参与者处于Hoehn & Yahr分级II~IV级;同时招募早期和晚期PD患者的研究5篇^[24,26,27,29,34],参与者处于Hoehn & Yahr分级I~IV级,见图1、表1。

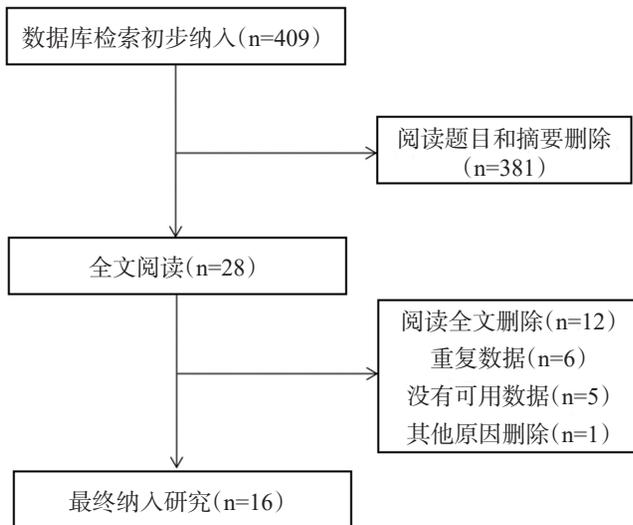


图1 文献检索流程

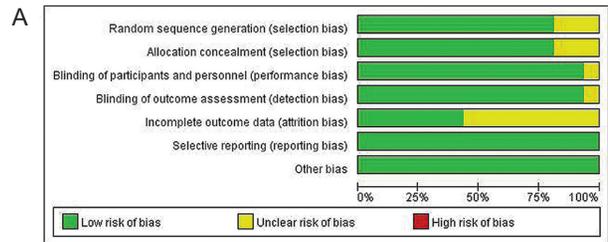
2.2 纳入文献的质量评价

使用Cochrane系统评价员手册中RCT的偏倚风险评价工具对纳入研究进行质量评价,见图2。所有纳入的研究都描述了随机化过程,但其中3项试验未提供详细的过程^[24,33,37]。在4个研究^[24,27,30,33]中没有提到分配隐藏。一项研究未使用双盲实验设计^[24]。

按照Jadad的标准进行文献方法学质量评价,见表2。1个研究^[24]的Jadad评分为2分,主要是由于其样本量小,并且可能存在选择偏倚和发表偏倚;2个研究^[27,33]的Jadad评分为4分,归因于小样本量和潜在的发表偏倚;1个研究^[37]的Jadad评分为5分,主要也是由于其样本量小;其余文献^[25,26,28-32,34-36,38,39]评分均为7分。12项研究均具有较高的研究质量。

2.3 有效性评价

2.3.1 运动症状的评价 共10篇文献^[24,26,28,29,31,32,34,36-38]应用帕金森病统一评分量表(Unified Parkinson's Disease



B

	1	2	3	4	5	6	7
Antonini, 2015	+	+	+	+	?	+	+
Bhidayasiri R, 2017	?	+	?	?	+	+	+
Chung, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Giladi N, 2007	+	+	+	+	?	+	+
Hauser RA, 2016	+	?	+	+	+	+	+
Jankovic J, 2007	?	+	+	+	?	+	+
LeWitt PA, 2007	+	+	+	+	?	+	+
Mariangela P, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Mizuno Y, 2013	?	?	+	+	+	+	+
Mizuno Y, 2014	+	?	+	+	+	+	+
Nicholas AP, 2014	+	+	+	+	?	+	+
Normoto M, 2014	+	+	+	+	?	+	+
Poewe WH, 2007	+	+	+	+	+	+	+
PSG, 2003	+	+	+	+	?	+	+
Trenkwalder C, 2011	+	+	+	+	?	+	+
Zhang, 2016	+	+	+	+	?	+	+

注:A.偏倚风险;B.偏倚风险总结,1为随机序列,2为分配隐藏,3为实施偏倚,4为结果评估盲法(审查偏倚),5为随访偏倚,6为报道偏倚,7为其他偏倚

图2 纳入研究的潜在风险评估

Rating Scale, UPDRS- III)对PD患者的运动症状进行评价,10项研究共纳入2446例受试者。异质性检验表明各项研究之间存在显著的异质性($\chi^2=23.54, P=0.005, I^2=61.8%$),见图3A,可能是由Bhidayasiri等^[24]的研究样本量过小导致。随机效应模型分析显示,与安慰剂对照组相比,罗替戈汀透皮贴剂组的PD患者的运动症状显著改善,UPDRS- III量表评分降低(WMD-3.63, 95% CI-4.82 ~ -2.45, $P<0.001$)。

2.3.2 日常生活运动症状评价 共有9项研究^[26,28,30-32,34,36-38]应用UPDRS- II量表对PD患者的日常生活活动进行评价,9项研究共纳入2248例受试者。异质性检验结果显示各项研究之间不存在显著的异质性($\chi^2=10.43, P=0.236, I^2=23.3%$),见图3B。Meta分析结果表明,与安慰剂对照组相比,罗替戈汀组UPDRS- II量表评分显著降低(WMD-1.50, 95% CI-1.83 ~ -1.16, $P<0.001$)。罗替戈汀透皮贴剂显著改善了PD患者的日常生活活动。

2.3.3 运动症状的整体评价 共6项研究^[26-28,30,35,39]评价了患者的UPDRS-(II+III)的整体评分。异质性检验表明各项研究之间不存在显著的异质性($\chi^2=3.93, P=$

0.559, $I^2=0.0\%$), 见图 3C。Meta 分析结果显示罗替戈汀透皮贴剂组显著降低了 PD 患者的 UPDRS-(II + III) 的整体评分 (WMD -4.09, 95% CI -5.12 ~ -3.07, $P < 0.001$)。罗替戈汀透皮贴剂显著改善了 PD 患者的运动症状。

2.3.4 睡眠质量的评价 3 项研究^[30,32,34]使用帕金森病睡眠评估量表-2 (Parkinson's disease sleep scale-2, PDSS-2)对受试者的睡眠质量进行评价。异质性检验显示各项研究间无明显异质性 ($\chi^2=3.18, P=0.204, I^2=37.1\%$), 可能是由于 Bhidayasiri 等^[24]的研究样本量过小所致, 见图 4A。应用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 与安慰剂对照组相比, 罗替戈汀透皮贴剂显著改善了 PD 患者的睡眠质量, PDSS-2 评分降低 (WMD -2.46, 95% CI -3.90 ~ -1.01, $P < 0.001$)。

2.4 安全性评价

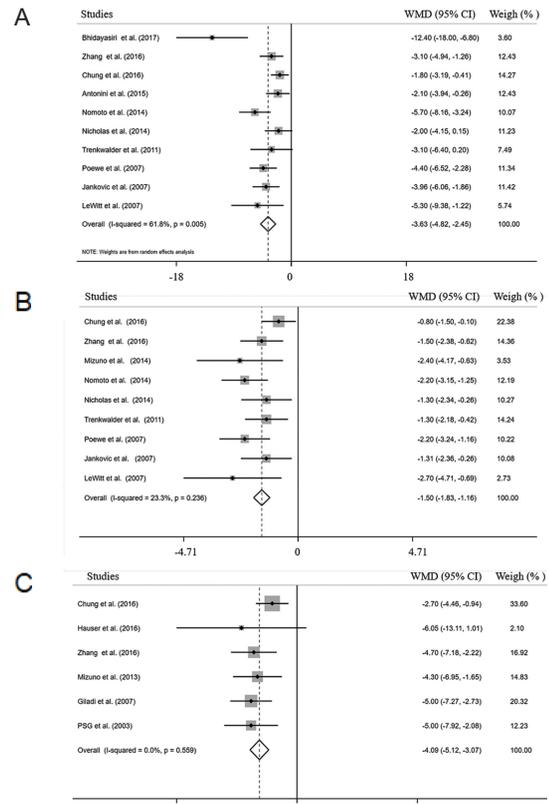
2.4.1 整体分析 共 15 项研究对不良事件的发生进行报道。各项研究之间存在显著的异质性 ($\chi^2=35.71, P=0.00, I^2=69.2\%$)。应用随机效应模型对数据进行 Meta 分析, 结果显示与安慰剂对照组相比, 罗替戈汀透皮贴剂并未增加不良事件的发生率, 2 组之间差异无统计学意义 (RR 1.08, 95% CI 0.99 ~ 1.18, $P=0.068$), 见图 4B。

2.4.2 敏感性分析 敏感性分析显示, 异质性可能是由于其中两项研究^[26,35]的不典型结果导致。当排除两项研究后, 异质性检验显示各项研究间无明显异质性 ($\chi^2=13.44, P=0.144, I^2=33.0\%$), 见图 4C。

2.4.3 亚组分析 各阶段发生的主要不良事件包括应用部位反应、恶心、头晕、头痛、嗜睡、呕吐、失眠、便秘、运动障碍、幻视、外周性水肿、疲劳、背痛、瘙痒等。应用部位反应是各组患者发生的最主要不良事件。Meta 分析结果表明, 应用部位反应、头晕、头痛、呕吐、运动障碍、幻视、疲劳、背痛和瘙痒等不良事件的发生率 2 组之间差异无统计学意义, 这说明不良事件是由透皮贴剂引起而非罗替戈汀。与安慰剂对照组相比, 罗替戈汀透皮贴剂更能引起早期 PD 患者的呕吐、嗜睡, 晚期 PD 患者的便秘和外周水肿以及整个 PD 过程的嗜睡和失眠症状, 见表 3。

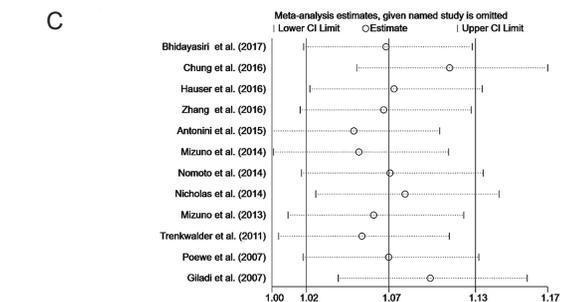
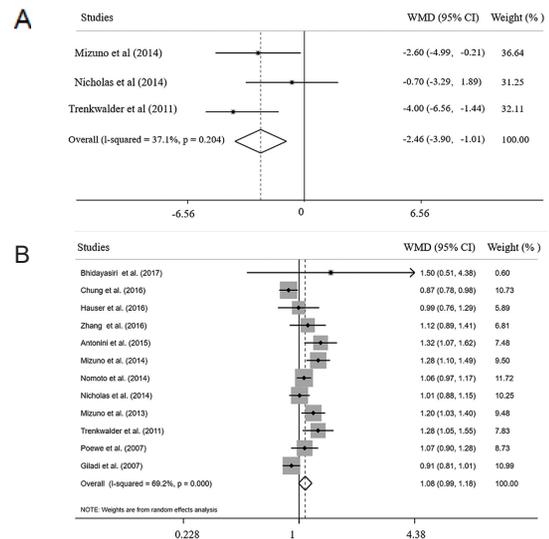
3 讨论

本研究对纳入的 16 篇 RCT 文献进行 Meta 分析, 结果表明罗替戈汀透皮贴剂显著降低 PD 患者的 UPDRS- III、UPDRS- II、UPDRS-(II + III) 和 PDSS-2 的 量表评分, 改善了 PD 患者的运动症状和日常生活症状



注: A. UPDRS- III 评分; B. UPDRS- II 评分; C. UPDRS(II + III)评分

图3 罗替戈汀的有效性评价



注: A. 罗替戈汀对睡眠质量的有效性分析; B. 不良事件报道; C. 不良事件的敏感性分析

图4 罗替戈汀对睡眠质量的有效性及其安全性分析

表1 文献特征

研究者	年份	研究类型	PD时期	实验设计	样本量/例	随访时间/周	主要结局指标
Bhidayasiri等 ^[24]	2017	单中心、RCTs	混合; Hoehn & Yahr I~IV	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	34 (17/17)	12	UPDRS总分;UPDRS-III; NADCS; PDQ-8; PDSS-2; 统一帕金森评定量表轴向评分 (UPDRS axial scores); AEs
Mariangela等 ^[25]	2016	单中心、双盲、RCTs	晚期; Hoehn & Yahr II~III	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	42 (21/21)	6~10	PSG数据;PSQI;PDSS; UPDRS-III
Chung等 ^[26]	2016	多中心、双盲、RCTs	混合; Hoehn & Yahr I~III	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	380 (184/196)	12~15	HAMD 17总分;BDI-II;UPDRS II;UPDRS III;UPDRS(II+III)总分;AS;SHAPS总分;AEs
Hauser等 ^[27]	2016	多中心、双盲、RCTs	混合; Hoehn & Yahr I~IV	低剂量罗替戈汀组 vs.高剂量罗替戈汀组 vs.安慰剂组	122 (41/41/40)	29	AS; UPDRS (II+III); SHAPS; PDQ-8; FSS; BDI-II; CGI 第1项;关期UPDRS II;NMSS;AEs
Zhang等 ^[28]	2016	多中心、双盲、RCTs	早期; Hoehn & Yahr III	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	247 (124/123)	24	UPDRS (II+III)总分;UPDRS-II;UPDRS-III;AEs
Antonini等 ^[29]	2015	多中心、双盲、RCTs	混合; Hoehn & Yahr I~IV	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	349(224/125)	12	NMSS总分;UPDRS-III;PDQ-39;AEs
Mizuno等 ^[30]	2014	多中心、双盲、RCTs	晚期; Hoehn & Yahr II~IV	罗替戈汀组 vs.罗匹尼罗组 vs.安慰剂组	420 (168/167/85)	16	UPDRS III (“开”期);UPDRS II (“开”期);UPDRS II (“关”期);UPDRS-II开、关期平均分;UPDRS (II+III)总得分;PDSS-2;关期时间;AEs
Nomoto等 ^[31]	2014	多中心、双盲、RCTs	晚期; Hoehn & Yahr II~IV	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	174 (87/87)	19	UPDRS-III总得分;关期时间;UPDRS-II期平均分;UPDRS-II开期得分;UPDRS-II关期得分;Hoehn & Yahr分期;AEs
Nicholas等 ^[32]	2014	多中心、双盲、RCTs	晚期; Hoehn & Yahr II~IV	罗替戈汀 2 mg/24 h组 vs.罗替戈汀 4 mg/24 h组 vs.罗替戈汀 6 mg/24 h组 vs.罗替戈汀 8 mg/24 h组 vs.安慰剂组	514 (101/107/104/94/108)	16	关期时间;UPDRS-II;UPDRS-III;UPDRS-IV;CGI;PDSS-2;ESS;NADCS;AEs
Mizuno等 ^[33]	2013	多中心、双盲、RCTs	早期; Hoehn & Yahr I~III	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	176 (88/88)	19	UPDRS (II+III);AEs
Trenkwalder等 ^[34]	2011	多中心、双盲、RCTs	混合; Hoehn & Yahr I~IV	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	287 (190/97)	12~22	UPDRS II;UPDRS III;PDSS-2;NADCS;NMSS;BDI-II;PDQ-8;AEs
Giladi等 ^[35]	2007	多中心、双盲、RCTs	早期; Hoehn & Yahr I~III	罗替戈汀组 vs.罗匹尼罗组 vs.安慰剂组	561 (215/228/118)	37	UPDRS II;AEs
Poewe等 ^[36]	2007	多中心、双盲、RCTs	晚期; Hoehn & Yahr II~IV	罗替戈汀组 vs.普拉克索组 vs.安慰剂组	506 (204/201/101)	16	关期时间;UPDRS-II;UPDRS-III;PDSS;PDQ-39总分;AEs
Jankovic等 ^[37]	2007	多中心、双盲、RCTs	早期; Hoehn & Yahr I~III	罗替戈汀组 vs.安慰剂组	277 (181/96)	24	UPDRS-II;UPDRS-III;UPDRS-(II+III)评分;AEs

表1 文献特征(续)

研究者	年份	研究类型	PD时期	实验设计	样本量/例	随访时间/周	主要结局指标
LeWitt等 ^[38]	2007	多中心、 双盲、 RCTs	晚期; Hoehn &Yahr II~IV	罗替戈汀 8 mg/24 h vs. 罗替戈汀 12 mg/24 h vs. 安慰剂组	351 (120/ 111/120)	24	关期时间; UPDRS-II; UPDRS-III; AEs
PSG等 ^[39]	2003	多中心、 双盲、 RCTs	早期; Hoehn & Yahr I~III	罗替戈汀 4.5 mg 组 vs. 罗替戈汀 9.0 mg 组 vs. 罗替戈汀 13.5 mg 组 vs. 罗替戈汀 18 mg 组 vs. 安慰剂组	242 (49/47/ 48/51/47)	11	UPDRS-(II+ III)评分; AEs

注: AEs为不良事件(adverse events); AS为抑郁量表(apathy scale); BDI-II为贝克抑郁量表第二版(Beck Depression Inventory-II); CGI item 1为临床疗效总评价表项目1(Clinical Global Impression); DB为双盲(double-blind); ESS为Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale); FSS为疲劳严重程度量表(fatigue severity scale); HAM-D 17为汉密尔顿抑郁量表(17-item Hamilton Depression Rating Scale); MC为多中心(multicenter); NADCS为夜间运动障碍、肌张力障碍和痉挛量表(Nocturnal Akinesia Dystonia and Cramps Score); NMSS为非运动症状评分(non-motor symptoms scale); PDQ-39为帕金森病患者生活质量量表(the 39-item Parkinson's disease questionnaire); PDQ-8为8项帕金森病生活质量调查表(the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire); PDSS为帕金森病睡眠量表(the Parkinson Disease Sleep Scale); PSG为多导睡眠脑电图(polysomnography); PSQI为匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index); RCTs为随机对照试验(randomized controlled trial); SC为单中心(single center); SHAPS为斯奈思-汉密尔顿快感量表(the Snaith-Hamilton Pleasure Scale); UPDRS为统一帕金森病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

表2 纳入文献的Jadad量表评分

研究者	年份	Jadad 评分	优势	潜在不足
Bhidayasiri等	2017	2	PP, RCTs	SS, SB, PB
Mariangela等	2016	7	PP, RCTs	
Chung等	2016	7	PP, RCTs, DDC	
Hauser等	2016	4	PP, RCTs, DDC	SB
Zhang等	2016	7	PP, RCTs, DDC	
Antonini等	2015	7	PP, RCTs	2组样本量不一致, 数据资料中断
Mizuno等	2014	7	PP, RCTs, DCS	3组样本量不一致, 数据资料中断
Nomoto等	2014	7	PP, RCTs	
Nicholas等	2014	7	PP, RCTs, DDC	
Mizuno等	2013	4	PP, RCTs, DDC	SB, PB
Trenkwalder等	2011	7	PP, RCTs	2组样本量不一致
Giladi等	2007	7	PP, RCTs, DCS	3组样本量不一致, 数据资料中断
Poewe等	2007	7	PP, RCTs, DCS	3组样本量不一致, 数据资料中断
Jankovic等	2007	5	PP, RCTs	2组样本量不一致; 潜在选择偏倚
LeWitt等	2007	7	PP, RCTs, DDC	数据资料中断
PSG等	2003	7	PP, RCTs, DDC	

注: PP为安慰剂贴剂(placebo patch); RCTs为随机安慰剂对照研究(randomized placebo-controlled study); SS为小样本量(small samples); SB为选择偏倚(selection bias); PB为实施偏倚(performance bias); DDC为不同剂量对照(different dose control); DCS为双对照研究(double-controlled study)

以及睡眠质量,这更加证实了之前的两篇Meta分析^[18,19]的结果。与此同时,Meta分析结果表明,与对照组相比,罗替戈汀透皮贴剂并未增加不良事件的发生率。通过对不良事件分析发现,大多数不良事件是由透皮贴剂引起,而非罗替戈汀,从而验证了罗替戈汀透皮贴剂治疗PD的安全性,同时也提示临床上要关注透皮贴剂应用的副作用。此外,本研究第一次探讨了罗替戈汀透皮贴剂对PD患者睡眠障碍的有效性,虽然只纳入了3篇文章,但为罗替戈汀透皮贴剂的临床应用提供

了有力的证据支持。

尽管所纳入的研究均为RCT,但本研究存在以下不足之处:①纳入的研究整体质量较高,但个别研究仍存在样本量小,潜在发表偏倚等问题,可能会对研究结果产生影响。②本研究就罗替戈汀透皮贴剂对PD患者睡眠障碍的有效性进行了分析,但纳入文献仅有3篇,研究结果有待进一步研究明确。③不能获得有关灰色文献(包括会议记录、增刊、未发表文献和其他非传统文献来源的证据)。

表3 安全性评价相关数据及亚组分析

不良事件	整体		早期		晚期		混合期	
	相关研究	RR (95%CI)	相关研究	RR (95%CI)	相关研究	RR (95%CI)	相关研究	RR (95%CI)
局部反应	13	2.53 (2.10, 3.04)	4	2.84 (2.01, 4.00)	4	2.31 (1.78, 2.99)	5	2.64 (1.72, 4.05)
恶心	12	2.00 (1.58, 2.54)	4	2.12 (1.17, 3.84) ^①	4	1.75 (1.22, 2.51)	4	2.19 (1.40, 3.44)
头晕	11	1.33 (1.06, 1.65)	4	1.31 (0.90, 1.92)	4	1.44 (0.98, 2.11)	3	1.24 (0.85, 1.81)
头痛	11	1.07 (0.83, 1.38)	3	1.26 (0.79, 2.03)	4	0.95 (0.62, 1.46)	4	1.05 (0.68, 1.61)
嗜睡	11	1.41 (0.98, 2.03) ^①	4	1.64 (0.74, 3.64) ^②	5	1.43 (0.81, 2.52)	2	1.29 (0.63, 2.63)
呕吐	7	4.71 (2.60, 8.52)	4	4.16 (1.89, 9.18)	2	4.76 (1.50, 15.08)	1	6.92 (1.58, 30.27)
失眠	7	1.28 (0.73, 2.26) ^①	3	1.71 (0.70, 4.17)	2	1.17 (0.63, 2.15)	2	0.79 (0.09, 7.13) ^②
便秘	7	1.25 (0.84, 1.85)	2	1.21 (0.54, 2.74)	3	1.27 (0.74, 2.19) ^①	2	1.23 (0.56, 2.70)
运动障碍	7	2.73 (1.81, 4.12)	0	未报道	5	3.10 (1.94, 4.95)	2	1.58 (0.65, 3.86)
幻视	6	2.65 (1.35, 5.23)	0	未报道	5	3.65 (1.67, 7.98)	1	0.10 (0.00, 2.01)
周围性水肿	5	1.79 (0.42, 7.70)	1	6.46 (0.34, 121.87)	3	1.12 (0.11, 11.76) ^①	1	2.44 (0.29, 20.19)
疲劳	5	1.16 (0.72, 1.88)	2	2.29 (0.98, 5.38)	1	0.80 (0.32, 1.96)	2	0.72 (0.31, 1.68)
背痛	5	0.93 (0.56, 1.53)	2	0.88 (0.42, 1.84)	3	0.97 (0.49, 1.91)	0	未报道
瘙痒	5	2.68 (1.62, 4.44)	1	1.98 (0.70, 5.64)	3	2.41 (1.27, 4.55)	1	6.39 (1.45, 28.17)

注: ^①P<0.05, ^②P<0.01

综上所述,罗替戈汀透皮贴剂治疗PD效果显著。此外,PD的非运动症状越发受到关注,这提示未来的研究应更加关注罗替戈汀透皮贴剂对PD患者非运动症状的影响。但由于可纳入分析的文献不足,本研究未能对罗替戈汀透皮贴剂对PD患者其他非运动症状的影响作出分析,希望未来能够纳入更多高质量的研究对此作出评价。

参考文献

[1] Barnett R. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2016, 387: 217.
 [2] Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts[J]. N Engl J Med, 1998, 339: 1044-1053.
 [3] Jiang F, Yang T, Yin H. Evidence for the Use of Acupuncture in Treating Parkinson's Disease: Update of Information From the Past 5 Years, a Mini Review of the Literature[J]. Front Neurol, 2018, 9: 141.
 [4] Asakawa T, Sugiyama K, Nozaki T, et al. Can the Latest Computerized Technologies Revolutionize Conventional Assessment Tools and Therapies for a Neurological Disease? The Example of Parkinson's Disease[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2019, 59: 69-78.
 [5] Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Neurol, 2017, 74: 197-206.
 [6] Goudreau JL, Pérez A, Aminoff MJ, et al. Choice of dopaminergic therapy among early, mild Parkinson disease subjects in North America[J]. J Neurol Sci, 2016, 366: 74-81.
 [7] LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2016, 31: 1356-1365.
 [8] Caraco Y, Oren S, Yacoby-Zeevi O. ND0612, a novel formulation of levodopa/carbidopa for continuous, subcutaneous administration, achieves steady-state levodopa plasma concentration in Parkinson's disease patients[J]. Mov Disord, 2013, 79: 56.
 [9] Giladi N, Caraco Y, Gureritch T, et al. Pharmacokinetics and safety of ND0612L (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion): Results from a phase II study in moderate to severe Parkinson's disease (P1.187)

[J]. Int J Int Soc Periton Dialysis, 2015, 23: 116-122.
 [10] Chang FC, Kwan V, van der Poorten D, et al. Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease[J]. J Clin Neurosci, 2016, 25: 41-45.
 [11] Pellicano C, Benincasa D, Fanciulli A, et al. The impact of extended release dopamine agonists on prescribing patterns for therapy of early Parkinson's disease: an observational study[J]. Eur J Med Res, 2013, 18: 1-6.
 [12] 王璐, 姜申德, 王丽, 等. 罗替戈汀透皮贴剂的体外透皮特性[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33: 779-782.
 [13] Md S, Karim S, Saker SR, et al. Current Status and Challenges in Rotigotine Delivery[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26: 2222-2232.
 [14] Nomoto M, Iwaki H, Kondo H, et al. Efficacy and safety of rotigotine in elderly patients with Parkinson's disease in comparison with the non-elderly: a post hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. J Neurol, 2018, 265: 253-265.
 [15] Frampton JE. Rotigotine Transdermal Patch: A Review in Parkinson's Disease[J]. CNS Drugs, 2019, 33: 707-718.
 [16] Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: a review of its use in the management of Parkinson's disease[J]. CNS Drugs, 2007, 21: 1039-1055.
 [17] Sanford M, Scott LJ. Rotigotine transdermal patch: a review of its use in the treatment of Parkinson's disease[J]. CNS Drugs, 2011, 25: 699-719.
 [18] Zhou CQ, Li SS, Chen ZM, et al. Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8: e69738.
 [19] Chen F, Jin L, Nie Z. Safety and Efficacy of Rotigotine for Treating Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials[J]. J Pharm Pharm Sci, 2017, 20: 285-294.
 [20] Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, et al. Human behavioral assessments in current research of Parkinson's disease[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 68: 741-772.
 [21] 张正祥, 杜丽, 刘新亚, 等. 美多巴联合盐酸普拉克索治疗帕金森病非运动症状的有效性及其安全性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 558-560.
 [22] Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial[J]. Lancet Neurol, 2006, 5: 310-316.
 [23] 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: 1-12.

[24] Bhidayasiri R, Sringean J, Chaiwong S, et al. Rotigotine for nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease: Quantitative analysis of efficacy from a randomized, placebo-controlled trial using an axial inertial sensor[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 44: 124-128.

[25] Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study[J]. Sleep Med, 2016, 21: 140-144.

[26] Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, et al. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17: 1453-1461.

[27] Hauser RA, Slawek J, Barone P, et al. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease[J]. BMC Neurol, 2016, 16: 90.

[28] Zhang ZX, Shang HF, Hu X, et al. Rotigotine transdermal patch in Chinese patients with early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pivotal study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 28: 49-55.

[29] Antonini A, Bauer L, Dohin E, et al. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms - results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Eur J Neurol, 2015, 22: 1400-1407.

[30] Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20: 1388-1393.

[31] Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Neurol, 2014, 261: 1887-1893.

[32] Nicholas AP, Borgohain R, Chaná P, et al. A randomized study of rotigotine dose response on 'off' time in advanced Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2014, 4: 361-373.

[33] Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Mov Disord, 2013, 28: 1447-1450.

[34] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER)[J]. Mov Disord, 2011, 26: 90-99.

[35] Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole[J]. Mov Disord, 2007, 22: 2398-2404.

[36] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2007, 6: 513-520.

[37] Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2007, 64: 676-682.

[38] LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study[J]. Neurology, 2007, 68: 1262-1267.

[39] Parkinson Study G. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease[J]. Arch Neurol, 2003, 60: 1721-1728.

(本文编辑:王晶)

·消息·

《神经损伤与功能重建》杂志诚聘审稿专家

《神经损伤与功能重建》杂志是一个年轻又充满活力的神经及相关专业期刊,现已成为中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊。

随着杂志知名度和影响因子的不断上升,稿件量增加迅速。为提高审稿速度,缩短稿件刊用周期,进一步完善审稿机制,现邀请相关领域专家担任本刊审稿人。

审稿专家具备的条件:

- (1)作风正派,学风严谨,热心审稿工作。
- (2)具有副高及以上职称;或有博士学位并具有中级及以上职称;或国内外博士后研究人员。
- (3)从事神经内外科、精神科、康复科、骨科、影像科、眼科、麻醉科及基础医学等某一领域的研究,并发表一定数量的相关

研究论文;发表过SCI论文或拥有科研项目者优先。

(4)有科研工作经历或较丰富的临床工作经验。

(5)有较高的英文水平和文字处理能力,系统掌握统计学知识。

具备以上基本条件并愿意承担《神经损伤与功能重建》杂志审稿工作的专家,请您将自己的简历以附件形式发送到邮箱 sjssgncj@foxmail.com,经我刊审查合格后予以确认,并颁发聘书。

审稿给予相应报酬。

优秀的审稿人为下一届编委会候选编委。

《神经损伤与功能重建》编辑部