

CGRP单克隆抗体预防性治疗偏头痛疗效和安全性的贝叶斯网状Meta分析^Δ

刘鑫^{1*}, 钟小燕², 李梦雅², 徐昌静^{1,2}, 付礼亚¹, 田冬梅¹, 黄毅岚^{2#} (1.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2275-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.18

摘要 目的:系统评价4种降钙素基因相关肽(CGRP)单克隆抗体预防性治疗偏头痛的疗效和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据等,收集4种CGRP单克隆抗体(试验组)对比安慰剂(对照组)预防性治疗偏头痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献并提取资料后,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,采用GeMTC 0.14.3软件和Stata 16.0软件进行贝叶斯网状Meta分析。结果:共纳入19项RCT,共计11 392例患者,涉及Erenumab 70、140 mg/月,Fremanezumab 675 mg/3月、225 mg/月,Galcaezumab 120、240、300 mg/月,Eptinezumab 100、300 mg/3月和安慰剂等10种干预措施。Meta分析结果显示,与对照组比较,4种GGRP单克隆抗体均可显著减少患者每月平均偏头痛天数较基线的变化(MMD)($P<0.05$);各试验组之间,与Galcaezumab 300 mg/月[MD=-1.30, 95% CI(-2.59, -0.05), $P<0.05$]、Eptinezumab 100 mg/3月[MD=-1.18, 95% CI(-2.26, -0.03), $P<0.05$]比较, Fremanezumab 225 mg/月可显著减少患者MMD;网状Meta排序结果为Fremanezumab 225 mg/月>Fremanezumab 675 mg/3月>Galcaezumab 120 mg/月>Erenumab 140 mg/月>Galcaezumab 240 mg/月>Eptinezumab 300 mg/3月>Erenumab 70 mg/月>Eptinezumab 100 mg/3月>Galcaezumab 300 mg/月>安慰剂。与对照组比较,4种GGRP单克隆抗体均可显著增加每月平均偏头痛天数较基线减少 $\geq 50\%$ 的患者比例(MMD 50)($P<0.05$);各试验组之间,与Eptinezumab 100 mg/3月组比较, Fremanezumab 675 mg/3月[OR=1.51, 95% CI(1.02, 2.31), $P<0.05$]、Fremanezumab 225 mg/月[OR=1.58, 95% CI(1.05, 2.44), $P<0.05$]组的MMD 50均显著升高;网状Meta排序结果为Fremanezumab 225 mg/月>Fremanezumab 675 mg/3月>Erenumab 140 mg/月>Galcaezumab 120 mg/月>Eptinezumab 300 mg/3月>Galcaezumab 240 mg/月>Erenumab 70 mg/月>Galcaezumab 300 mg/月>Eptinezumab 100 mg/3月>安慰剂。安全性方面, Fremanezumab 675 mg/3月[OR=1.31, 95% CI(1.05, 1.64), $P<0.05$]、Galcaezumab 240 mg/月[OR=1.39, 95% CI(1.09, 1.74), $P<0.05$]组患者的总不良反应发生率(AE)均显著高于对照组;各试验组之间,与Galcaezumab 240 mg/月组比较, Erenumab 70 mg/月[OR=0.67, 95% CI(0.50, 0.93), $P<0.05$]、140 mg/月[OR=0.70, 95% CI(0.51, 0.98), $P<0.05$]组患者的AE均显著降低;与Fremanezumab 675 mg/3月组比较, Erenumab 70 mg/月[OR=0.72, 95% CI(0.52, 0.98), $P<0.05$]组患者的AE显著降低;网状Meta排序结果为Galcaezumab 240 mg/月>Fremanezumab 675 mg/3月>Galcaezumab 120 mg/月>Galcaezumab 300 mg/月>Eptinezumab 300 mg/3月>Fremanezumab 225 mg/月>Eptinezumab 100 mg/3月>安慰剂>Erenumab 140 mg/月>Erenumab 70 mg/月。结论:4种CGRP单克隆抗体均能预防性治疗偏头痛,其中Fremanezumab 225 mg/月的疗效可能最佳, Erenumab 70 mg/月的安全性可能最高。

关键词 降钙素基因相关肽单克隆抗体;预防性治疗;偏头痛;贝叶斯网状Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Calcitonin Gene-related Peptide Monoclonal Antibodies in the Preventive Treatment of Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis

LIU Xin¹, ZHONG Xiaoyan², LI Mengya², XU Changjing^{1,2}, FU Liya¹, TIAN Dongmei¹, HUANG Yilan² (1.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of 4 kinds of calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies in the preventive treatment of migraine, and to provide evidence-based reference for the clinical treatment of migraine. METHODS: Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CJFD, VIP and Wanfang database,

^Δ 基金项目:四川省科技厅重点研发(重大科技专项)项目(No.2019YFS0180)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0830-3165787。E-mail:lewxinn@outlook.com

通信作者:教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0830-3165787。E-mail:hy13160131@163.com

RCTs about 4 kinds of CGRP monoclonal antibodies (trial group) versus placebo (control group) in the preventive treatment of migraine were collected. After literature screening and data extraction, the quality evaluation of included literature was performed by using the bias risk assessment tool provided by the Cochrane system evaluator manual 5.1.0.

Bayesian network Meta-analysis was performed by using GeMTC 0.14.3 software and Stata 16.0 software. RESULTS: A total of 19 RCTs involving 11 392 patients were included, involving 10 interventions, such as Erenumab 70, 140 mg/month; Fremanezumab 675 mg/3 months, 225 mg/month; Galcanezumab 120, 240, 300 mg/month; Eptinezumab 100 mg/3 months, 300 mg/3 months and placebo. Results of Meta-analysis showed that compared with control group, 4 kinds of CGRP monoclonal antibodies significantly reduced the change of mean monthly migraine days (MMD) ($P < 0.05$). Among trial groups, compared with Galcanezumab 300 mg/month [MD = -1.30, 95% CI (-2.59, -0.05), $P < 0.05$] and Eptinezumab 100 mg/3 months [MD = -1.18, 95% CI (-2.26, -0.03), $P < 0.05$], Fremanezumab 225 mg/month could significantly reduce MMD. Network Meta-analysis ranking showed that Fremanezumab 225 mg/month > Fremanezumab 675 mg/3 months > Galcanezumab 120 mg/month > Erenumab 140 mg/month > Galcanezumab 240 mg/month > Eptinezumab 300 mg/3 months > Erenumab 70 mg/month > Eptinezumab 100 mg/3 months > Galcanezumab 300 mg/month > placebo. Compared with control group, 4 kinds of CGRP monoclonal antibodies were significantly increased of the proportion of patients whose mean monthly migraine days reduction $\geq 50\%$ compared with baseline (MMD 50) ($P < 0.05$). Among trial groups, compared with Eptinezumab 100 mg/3 months group, MMD 50 of Fremanezumab 675 mg/3 months group [OR = 1.51, 95% CI (1.02, 2.31), $P < 0.05$], Fremanezumab 225 mg/month group [OR = 1.58, 95% CI (1.05, 2.44), $P < 0.05$] were increased significantly. Network Meta-analysis ranking showed that Fremanezumab 225 mg/month > Fremanezumab 675 mg/3 months > Erenumab 140 mg/month > Galcanezumab 120 mg/month > Eptinezumab 300 mg/3 months > Galcanezumab 240 mg/month > Erenumab 70 mg/month > Galcanezumab 300 mg/month > Eptinezumab 100 mg/3 months > placebo. In terms of safety, incidence of total adverse events (AE) of trial groups receiving Fremanezumab 675 mg/3 months [OR = 1.31, 95% CI (1.05, 1.64), $P < 0.05$], Galcanezumab 240 mg/month [OR = 1.39, 95% CI (1.09, 1.74), $P < 0.05$] were significantly higher than control group. Among trial groups, compared with Galcanezumab 240 mg/month group, AE of Erenumab 70 mg/month group [OR = 0.67, 95% CI (0.50, 0.93), $P < 0.05$], Erenumab 140 mg/month group [OR = 0.70, 95% CI (0.51, 0.98), $P < 0.05$] were decreased significantly. Compared with Fremanezumab 675 mg/3 months group, AE of Erenumab 70 mg/month group [OR = 0.72, 95% CI (0.52, 0.98), $P < 0.05$] were decreased significantly. Network Meta-analysis ranking showed that Galcanezumab 240 mg/month > Fremanezumab 675 mg/3 months > Galcanezumab 120 mg/month > Galcanezumab 300 mg/month > Eptinezumab 300 mg/3 months > Fremanezumab 225 mg/month > Eptinezumab 100 mg/3 months > placebo > Erenumab 140 mg/month > Erenumab 70 mg/month. CONCLUSIONS: Four kinds of CGRP monoclonal antibodies are effective in the preventive treatment of migraine, among which Fremanezumab 225 mg/month is most likely to have the best efficacy and Erenumab 70 mg/month is most likely to have the highest safety.

KEYWORDS Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies; Preventive treatment; Migraine; Bayesian network Meta-analysis; Efficacy; Safety

偏头痛是一种以反复发作的偏侧搏动性头痛为特征的原发性、致残性神经系统疾病,其在全球范围内的发病率约为14.7%,在我国的发病率约为9.3%,且女性显著高于男性^[1-3]。偏头痛的治疗主要分为急性期治疗和预防性治疗,其中预防性治疗的目的是降低偏头痛发作的频率、严重程度,缩短持续时间^[1,4]。目前,临床上用于预防性治疗偏头痛的药物主要有 β 受体阻滞药(如普萘洛尔、美托洛尔)、抗癫痫药(如丙戊酸、托吡酯)、钙离子通道阻滞药(如氟桂利嗪)和三环类抗抑郁药(如阿米替林)等^[4]。但由于这些药物的特异性不高且不良反应较多而致患者的用药依从性较差,因此临床迫切需要一种安全有效的偏头痛新疗法^[4-5]。

近年来,靶向拮抗降钙素基因相关肽(CGRP)通路已经成为偏头痛治疗药物研发的热点,而CGRP单克隆抗体也成为了预防性治疗偏头痛的新选择^[2]。截至2020年3月,Erenumab(以下简称“Er”)、Fremanezumab(以下简称“Fr”)、Galcanezumab(以下简称“Ga”)和Eptinezumab

(以下简称“Ep”)均已获得美国FDA批准上市,上述药物可通过皮下或静脉注射用于偏头痛的预防性治疗^[2,6]。此外,Er和Ga也已获得国家药品监督管理局临床试验默示许可,正在国内进行临床试验^[7]。

虽然有研究对CGRP单克隆抗体对比安慰剂用于预防性治疗偏头痛的疗效和安全性进行了Meta分析,但这些研究仅为单用CGRP单克隆抗体^[4-5,8],未对上述4种CGRP单克隆抗体的疗效和安全性进行比较,哪种剂量的CGRP单克隆抗体疗效更佳、安全性更高尚未明确。贝叶斯网状Meta分析是基于贝叶斯定理的一种统计学方法,可采用直接或间接比较的方法实现同时对3种及以上干预措施的比较并进行排序^[9]。为此,本研究采用贝叶斯网状Meta分析的方法系统评价了Er、Fr、Ga、Ep等4种CGRP单克隆抗体预防性治疗偏头痛的疗效和安全性的差异,以期为其在国内上市及临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①符合国际头痛疾病分类第2版(ICHD-II)^[10]或第3版(ICHD-III)^[11]中偏头痛的诊断标准;②50岁或50岁前发病,至少有1年的偏头痛病史;③年龄≥18岁;④性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予CGRP单克隆抗体,包括Er(70、140 mg/月)、Fr(675 mg/3月、225 mg/月)、Ga(120、240、300 mg/月)、Ep(100、300 mg/3月);对照组患者给予安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①每月平均偏头痛天数较基线的变化(MMD);②每月平均偏头痛天数较基线减少≥50%的患者比例(MMD 50);③总不良反应发生率(AE)。

1.1.5 排除标准 ①非RCT,交叉试验;②动物实验,自身对照试验,开放性研究;③综述;④个案报道,会议论文;⑤未报道相关药物剂量的临床试验。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、维普网和万方数据等。中文检索词为“Erenumab”“Fremanezumab”“Galcanezumab”“Eptinezumab”“降钙素基因相关肽单克隆抗体”“CGRP单克隆抗体”“偏头痛”“预防性治疗”。英文检索词为“Erenumab”“AMG334”“Fremanezumab”“TEV-48125”“Galcanezumab”“LY2951742”“Eptinezumab”“ALD403”“Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies”“CGRP monoclonal antibodies”“Migraine”“Preventive treatment”。检索时限均为各数据库建库起至2020年3月。

1.3 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由2名研究者根据纳入与排除标准独立阅读题目和摘要进行初筛,对可能符合的文献进一步阅读全文以确定是否纳入,如遇分歧则通过讨论或由第3名研究者裁决。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、性别、干预措施、疗程、结局指标等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括随机序列生成、分配隐藏、对受试者和干预者施盲、对结局评估者施盲、结果数据的完整性、选择性报告结果、其他偏倚来源;每项评价结果均分为低风险、高风险和不清楚^[12]。

1.4 统计学方法

采用GeMTC 0.14.3软件和Stata 16.0软件进行贝叶斯网状Meta分析。连续性变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)表示;二分类变量采用比值比(OR)及其95%CI表示。采用Stata 16.0软件绘制网状证据关

系图以呈现不同干预措施间存在的直接比较与间接比较关系。其中,马尔科夫链设置为4条,迭代次数设置为50 000次,前20 000次用于退火消除初始值的影响。采用节点分析模型进行一致性检验,若直接比较结果与间接比较结果间差异无统计学意义($P>0.05$),则采用一致性模型进行网状Meta分析;反之,则采用不一致性模型^[13]。通过潜在尺度缩减因子(PSRF)来评价迭代收敛性,PSRF限定于1~1.05时为达到满意的收敛^[14-15]。通过累积排序概率图曲线下面积对不同干预措施进行排序,曲线下面积的百分比越大表示排序越靠前^[15]。采用Stata 16.0软件绘制倒漏斗图以评价发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献3 481篇,去除重复发表的文献、阅读题目和摘要后,进一步阅读全文,最终纳入19项研究^[16-34],其中6项^[16-21]为Er、4项^[22-25]为Fr、6项^[26-31]为Ga、3项^[32-34]为Ep。共计11 392例患者,其中试验组6 548例,对照组4 844例。文献筛选流程图见图1,纳入研究基本信息见表1。

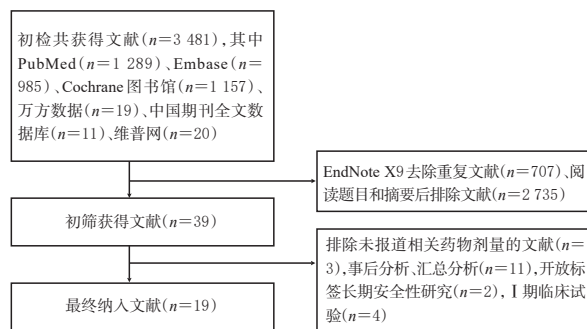


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献质量评价结果

19项研究^[16-34]均为RCT;17项研究^[16-31,34]描述了随机序列生成和分配隐藏的具体方案,均采用交互式语音/网络响应系统;19项研究^[16-34]均采用了盲法;16项研究^[16-27,31-34]结果数据完整;3项研究^[28-30]退出失访率较高,且未描述缺失数据的处理方法;19项研究^[16-34]均未选择性报告研究结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 MMD 19项研究^[16-34]报道了MMD。本次网状Meta分析网络中共有10种干预措施,分别为Er 70、140 mg/月,Fr 675 mg/3月、225 mg/月,Ga 120、240、300 mg/月,Ep 100、300 mg/3月和安慰剂,其证据关系见图4(图中A~J分别表示Er 70、140 mg/月,Fr 675 mg/3月、225 mg/月,Ga 120、240、300 mg/月,Ep 100、300 mg/3月和安

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	性别, 例		干预措施	疗程, 周	结局指标
				男性	女性			
Sakai F 2019 ^[6]	试验组	135	43.8±9.0	20	115	Er 70 mg/月	24	①②③
	对照组	137	45.0±8.3	25	112	Er 140 mg/月		
Reuter U 2018 ^[7]	试验组	121	44.6±10.5	24	97	Er 140 mg/月	12	①②③
	对照组	125	44.2±10.6	22	103	安慰剂		
Dodick DW 2018a ^[8]	试验组	286	42.0±11.0	41	245	Er70 mg/月	12	①②③
	对照组	291	42.0±12.0	44	247	安慰剂		
Tepper S 2017 ^[9]	试验组	191	41.4±11.3	25	166	Er 70 mg/月	12	①②③
	对照组	190	42.9±11.1	30	160	Er 140 mg/月		
Goadsby PJ 2017 ^[20]	试验组	317	41.1±11.3	49	268	Er 70 mg/月	24	①②③
	对照组	319	40.4±11.1	47	272	Er 140 mg/月		
Sun H 2016 ^[21]	试验组	107	42.6±9.9	25	82	Er 70 mg/月	12	①②③
	对照组	160	41.4±10.0	28	132	安慰剂		
Ferrari MD 2019 ^[22]	试验组	276	45.8±11.0	47	229	Fr 675 mg/3月	12	①②③
	对照组	283	45.9±11.1	45	238	Fr 225 mg/月		
Dodick DW 2018b ^[23]	试验组	291	41.1±11.4	40	251	Fr 675 mg/3月	12	①②③
	对照组	290	42.9±12.7	46	244	Fr 225 mg/月		
Silberstein SD 2017 ^[24]	试验组	376	42.0±12.4	45	331	Fr 675 mg/3月	12	①②③
	对照组	375	41.4±12.0	45	330	安慰剂		
Bigal ME 2015 ^[25]	试验组	96	40.8±12.4	9	87	Fr 225 mg/月	12	①②③
	对照组	104	42.0±11.6	12	92	安慰剂		
Dodick DW 2020 ^[26]	试验组	117	45.6±11.0	86	31	Ga 300 mg/月	12	①②③
	对照组	120	44.4±10.8	86	34	安慰剂		
Goadsby PJ 2019 ^[27]	试验组	49	47.0±11.0	41	8	Ga 300 mg/月	8	①②③
	对照组	57	45.0±11.0	47	10	安慰剂		
Stauffer VL 2018 ^[28]	试验组	213	40.9±11.9	32	181	Ga 120 mg/月	24	①②③
	对照组	212	39.1±11.5	37	175	Ga 240 mg/月		
Skljarevski V 2018a ^[29]	试验组	70	40.6±10.9	11	59	Ga 120 mg/月	12	①②③
	对照组	67	40.8±13.2	11	56	Ga 300 mg/月		
Skljarevski V 2018b ^[30]	试验组	231	40.9±11.2	34	197	Ga 120 mg/月	24	①②③
	对照组	223	41.9±10.8	32	191	Ga 240 mg/月		
Detke HC 2018 ^[31]	试验组	278	39.7±11.9	41	237	Ga 120 mg/月	12	①②③
	对照组	277	41.1±12.4	51	226	Ga 240 mg/月		
Lipton RB 2020 ^[32]	试验组	356	41.0±11.7	49	307	Ep 100 mg/3月	12	①②③
	对照组	350	41.0±10.4	36	314	Ep 300 mg/3月		
Ashina M 2020 ^[33]	试验组	223	40.0±10.7	44	179	Ep 100 mg/3月	12	①②③
	对照组	224	40.2±11.7	25	199	Ep 300 mg/3月		
Dodick DW 2019 ^[34]	试验组	122	36.7±9.4	18	104	Ep 100 mg/3月	12	①②③
	对照组	121	37.2±10.0	23	98	Ep 300 mg/3月		
	对照组	121	37.2±9.2	12	109	安慰剂		

慰剂;圆点表示干预措施,圆点越大表示接受该干预措施的患者越多;直线表示两种干预措施间存在直接比较证据,直线越粗表示两种干预措施进行直接比较的研究数量越多^[35],下同)。

节点分析模型结果显示,直接比较结果与间接比较结果间差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

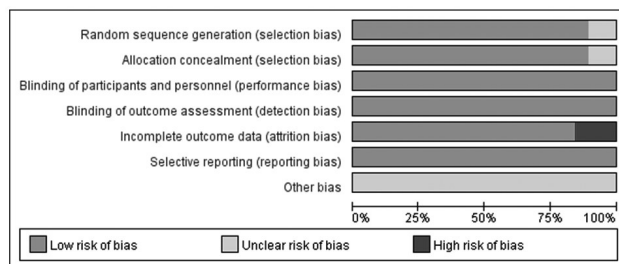


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar chart of bias risk

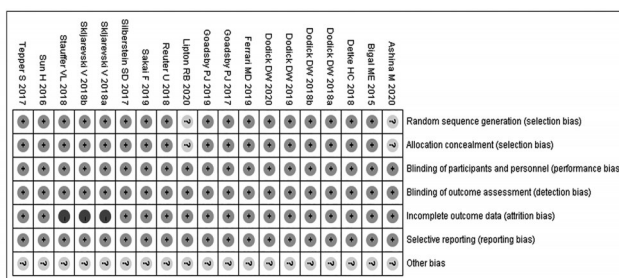


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk chart

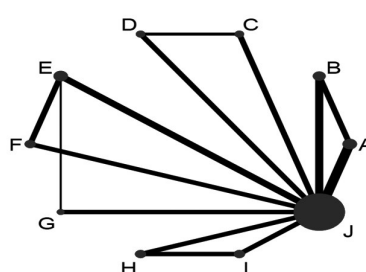


图4 纳入研究中MMD的证据关系

Fig 4 Evidence relationship of MMD in included studies

表2 MMD的节点分析模型结果

Tab 2 Node analysis model results of MMD

干预措施	直接[MD(95%CI)]	间接[MD(95%CI)]	网络[MD(95%CI)]	P
B vs. A	-0.18(-0.84,0.55)	-0.02(-1.55,1.57)	-0.22(-0.83,0.43)	0.85
D vs. C	-0.41(-1.22,0.44)	-0.92(-2.72,0.99)	-0.43(-1.23,0.36)	0.58
G vs. E	0.75(-0.67,2.07)	0.23(-1.86,2.49)	0.76(-0.36,1.84)	0.70

网状Meta分析结果显示,与对照组比较,Er 70 mg/月[MD=-1.57,95%CI(-2.11,-1.07), $P<0.05$]、140 mg/月[MD=-1.79,95%CI(-2.38,-1.20), $P<0.05$]、Fr 675 mg/3月[MD=-1.94,95%CI(-2.69,-1.25), $P<0.05$]、225 mg/月[MD=-2.37,95%CI(-3.17,-1.66), $P<0.05$]、Ga 120 mg/月[MD=-1.82,95%CI(-2.43,-1.22), $P<0.05$]、240 mg/月[MD=-1.77,95%CI(-2.44,-1.08), $P<0.05$]、300 mg/月[MD=-1.06,95%CI(-2.10,-0.05), $P<0.05$]、Ep 100 mg/3月[MD=-1.19,95%CI(-2.12,-0.39), $P<0.05$]、300 mg/3月[MD=-1.61,95%CI(-2.55,-0.83),

$P < 0.05$] 均可显著减少 MMD。各试验组之间, 与 Ga 300 mg/月 [MD = -1.30, 95% CI (-2.59, -0.05), $P < 0.05$]、Ep 100 mg/3 月 [MD = -1.18, 95% CI (-2.26,

-0.03), $P < 0.05$] 比较, Fr 225 mg/月可显著减少患者 MMD; 其余各试验组组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组患者 MMD 的网状 Meta 分析结果

Tab 3 Network Meta-analysis results of MMD in 2 groups

组别	MD(95%CI)										
试验组	Er 70 mg/月	Er 140 mg/月	Fr 675 mg/3月	Fr 225 mg/月	Ga 120 mg/月	Ga 240 mg/月	Ga 300 mg/月	Ep 100 mg/3月	Ep 300 mg/3月	安慰剂	
	0.22(-0.43,0.83)	0.36(-0.51,1.28)	0.15(-0.75,1.11)	0.79(-0.08,1.74)	0.26(-0.58,1.04)	0.20(-0.68,1.04)	-0.51(-1.67,0.64)	-0.39(-1.33,0.68)	0.03(-0.90,1.12)	-1.57(-2.11,-1.07)	
			0.57(-0.33,1.56)	0.03(-0.82,0.89)	-0.12(-1.09,0.80)	-0.03(-0.94,0.87)	-0.73(-1.93,0.48)	-0.61(-1.58,0.51)	-0.18(-1.14,0.96)	-1.79(-2.38,-1.20)	
				0.43(-0.36,1.23)	-0.55(-1.56,0.39)	-0.17(-1.20,0.79)	-0.89(-2.15,0.37)	-0.76(-1.81,0.39)	-0.32(-1.39,0.85)	-1.94(-2.69,-1.25)	
						-0.60(-1.65,0.37)	-1.30(-2.59,-0.05)	-1.18(-2.26,-0.03)	-0.76(-1.83,0.40)	-2.37(-3.17,-1.66)	
							-0.05(-0.76,0.65)	-0.64(-1.62,0.50)	-0.22(-1.18,0.94)	-1.82(-2.43,-1.22)	
								-0.58(-1.59,0.59)	-0.16(-1.16,1.03)	-1.77(-2.44,-1.08)	
									0.13(-1.14,1.50)	-1.06(-2.10,-0.05)	
										-1.19(-2.12,-0.39)	
											-1.61(-2.55,-0.83)

网状 Meta 排序结果显示, Fr 225 mg/月 (93.9%) > Fr 675 mg/3 月 (71.8%) > Ga 120 mg/月 (63.8%) > Er 140 mg/月 (62.7%) > Ga 240 mg/月 (60.3%) > Ep 300 mg/3 月 (51.4%) > Er 70 mg/月 (45.7%) > Ep 100 mg/3 月 (26.4%) > Ga 300 mg/月 (23.7%) > 安慰剂 (0.3%)。

2.3.2 MMD 50 19 项研究^[16-34]报道了 MMD 50。本次网状 Meta 分析网络中共有 10 种干预措施, 分别为 Er 70、140 mg/月, Fr 675 mg/3 月、225 mg/月, Ga 120、240、300 mg/月, Ep 100、300 mg/3 月和安慰剂, 其证据关系见图 5。

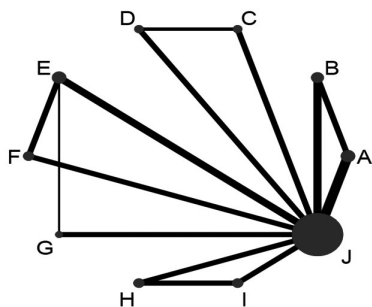


图 5 纳入研究中 MMD 50 的证据关系

Fig 5 Evidence relationship of MMD 50 in included studies

节点分析模型结果显示, 直接比较结果与间接比较

结果间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表 4 MMD 50 的节点分析模型结果

Tab 4 Node analysis model results of MMD 50

干预措施	直接[logOR(95%CI)]	间接[logOR(95%CI)]	网络[logOR(95%CI)]	P
B vs. A	0.18(-0.14,0.47)	0.25(-0.54,1.04)	0.20(-0.09,0.47)	0.86
D vs. C	0.08(-0.27,0.44)	-0.19(-0.95,0.53)	0.05(-0.27,0.35)	0.50
G vs. E	-0.00(-0.78,0.71)	-0.40(-0.98,0.16)	-0.21(-0.69,0.25)	0.39

网状 Meta 分析结果显示, 与对照组比较, Er 70 mg/月 [OR = 2.12, 95% CI (1.69, 2.77), $P < 0.05$]、140 mg/月 [OR = 2.59, 95% CI (1.97, 3.45), $P < 0.05$]、Fr 675 mg/3 月 [OR = 2.85, 95% CI (2.15, 3.87), $P < 0.05$]、225 mg/月 [OR = 3.00, 95% CI (2.19, 4.12), $P < 0.05$]、Ga 120 mg/月 [OR = 2.28, 95% CI (1.79, 3.00), $P < 0.05$]、240 mg/月 [OR = 2.34, 95% CI (1.79, 3.08), $P < 0.05$]、300 mg/月 [OR = 1.82, 95% CI (1.23, 2.76), $P < 0.05$]、Ep 100 mg/3 月 [OR = 1.88, 95% CI (1.41, 2.54), $P < 0.05$]、300 mg/3 月 [OR = 2.26, 95% CI (1.67, 3.05), $P < 0.05$] 组的 MMD 50 均显著升高。各试验组之间, 与 Ep 100 mg/3 月比较, Fr 675 mg/3 月 [OR = 1.51, 95% CI (1.02, 2.31), $P < 0.05$]、225 mg/月 [OR = 1.58, 95% CI (1.05, 2.44), $P < 0.05$] 组的 MMD 50 均显著升高; 其余各试验组组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5。

表 5 两组患者 MMD 50 的网状 Meta 分析结果

Tab 5 Network Meta-analysis results of MMD 50 in 2 groups

组别	OR(95%CI)										
试验组	Er 70 mg/月	Er 140 mg/月	Fr 675 mg/3月	Fr 225 mg/月	Ga 120 mg/月	Ga 240 mg/月	Ga 300 mg/月	Ep 100 mg/3月	Ep 300 mg/3月	安慰剂	
	0.82(0.62,1.10)	0.74(0.51,1.08)	0.91(0.61,1.34)	0.71(0.48,1.06)	0.93(0.66,1.33)	0.91(0.64,1.33)	1.16(0.73,1.88)	1.13(0.78,1.67)	0.94(0.65,1.42)	2.12(1.69,2.77)	
			0.86(0.57,1.32)	0.86(0.57,1.32)	1.13(0.78,1.65)	1.11(0.76,1.64)	1.41(0.88,2.31)	1.38(0.93,2.07)	1.15(0.78,1.75)	2.59(1.97,3.45)	
				0.95(0.70,1.32)	1.25(0.85,1.85)	1.22(0.83,1.84)	1.56(0.93,2.60)	1.51(1.02,2.31)	1.26(0.85,1.96)	2.85(2.15,3.87)	
					1.31(0.87,1.96)	1.28(0.85,1.95)	1.64(0.96,2.74)	1.58(1.05,2.44)	1.32(0.87,2.07)	3.00(2.19,4.12)	
						0.98(0.74,1.31)	1.26(0.79,1.98)	1.22(0.82,1.83)	1.01(0.69,1.53)	2.28(1.79,3.00)	
							1.28(0.79,2.05)	1.24(0.83,1.86)	1.03(0.69,1.56)	2.34(1.79,3.08)	
								0.97(0.59,1.63)	1.03(0.69,1.56)	1.82(1.23,2.76)	
									0.81(0.50,1.36)	1.88(1.41,2.54)	
										2.26(1.67,3.05)	

网状Meta排序结果显示,Fr 225 mg/月(90.1%)>Fr 675 mg/3月(84.3%)>Er 140 mg/月(72.2%)>Ga 120 mg/月(60.3%)>Ep 300 mg/3月(52.5%)>Ga 240 mg/月(49.6%)>Er 70 mg/月(39.3%)>Ga 300 mg/月(26.5%)>Ep 100 mg/3月(25.2%)>安慰剂(0)。

2.3.3 AE 19项研究^[16-34]报道了AE。本次网状Meta分析网络中共有10种干预措施,分别为Er 70、140 mg/月,Fr 675 mg/3月、225 mg/月,Ga 120、240、300 mg/月,Ep 100、300 mg/3月和安慰剂,其证据关系见图6。

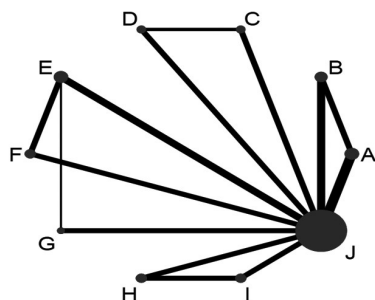


图6 纳入研究中AE的证据关系

Fig 6 Evidence relationship of AE in included studies

节点分析模型结果显示,直接比较结果与间接比较结果间差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表6 AE的节点分析模型结果

Tab 6 Node analysis model results of AE

干预措施	直接[logOR(95%CI)]	间接[logOR(95%CI)]	网络[logOR(95%CI)]	P
B vs. A	0.03(-0.25,0.29)	0.07(-0.50,0.70)	0.03(-0.21,0.27)	0.88
D vs. C	-0.20(-0.49,0.09)	-0.73(-1.36,-0.05)	-0.25(-0.51,0.01)	0.13
G vs. E	-0.29(-0.89,0.33)	0.19(-0.31,0.72)	0.00(-0.40,0.43)	0.22

网状Meta分析结果显示,Er 70 mg/月[OR=0.94, 95% CI(0.76, 1.15), $P>0.05$]、140 mg/月[OR=0.97, 95% CI(0.77, 1.22), $P>0.05$]、Fr 225 mg/月[OR=1.01, 95% CI(0.78, 1.32), $P>0.05$]、Ga 120 mg/月[OR=1.25, 95% CI(1.00, 1.56), $P>0.05$]、300 mg/月[OR=1.24, 95% CI(0.86, 1.82), $P>0.05$]、Ep 100 mg/3月[OR=1.01, 95% CI(0.78, 1.31), $P>0.05$]、300 mg/3月[OR=1.15, 95% CI(0.88, 1.51), $P>0.05$]组患者的AE与对照组比较,差异均无统计学意义;Fr 675 mg/3月[OR=

1.31, 95% CI(1.05, 1.64), $P<0.05$]、Ga 240 mg/月[OR=1.39, 95% CI(1.09, 1.74), $P<0.05$]组患者的AE均显著高于对照组。各试验组之间,与Ga 240 mg/月组比较,Er 70 mg/月[OR=0.67, 95% CI(0.50, 0.93), $P<0.05$]、140 mg/月[OR=0.70, 95% CI(0.51, 0.98), $P<0.05$]组患者的AE均显著降低;与Fr 675 mg/3月组比较,Er 70 mg/月[OR=0.72, 95% CI(0.52, 0.98), $P<0.05$]组患者的AE显著降低;其余各试验组组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表7。

网状Meta排序结果显示,Ga 240 mg/月(88.0%)>Fr 675 mg/3月(80.3%)>Ga 120 mg/月(71.8%)>Ga 300 mg/月(69.8%)>Ep 300 mg/3月(57.8%)>Fr 225 mg/月(33.7%)>Ep 100 mg/3月(29.4%)>安慰剂(28.7%)>Er 140 mg/月(23.9%)>Er 70 mg/月(16.4%)。

2.4 发表偏倚分析

以MMD为指标绘制倒漏斗图,详见图7。由图7可知,各研究散点在倒漏斗图两侧,大致呈对称分布,提示本研究间存在发表偏倚风险的可能性较小。

3 讨论

偏头痛是一种常见的、严重的、具有致残性的神经血管性疾病,临床治疗的安全和有效需求仍未得到满足^[2]。有研究表明,CGRP是由三叉神经血管系统释放的一种血管舒张性神经肽,属于降钙素、肾上腺髓质素和胰淀素家族中的一员,在偏头痛的病理生理过程中扮演了关键角色^[36]。偏头痛发作期间,患者的CGRP血清浓度升高;CGRP作用于CGRP受体后,可促进环磷酸腺苷、蛋白激酶A等的磷酸化,引起血管扩张、肥大细胞脱颗粒和神经源性炎症,从而导致偏头痛的发生^[36-38]。CGRP单克隆抗体可通过靶向拮抗CGRP或其受体而发挥预防性治疗偏头痛的作用,同时拮抗CGRP不会引起血管收缩,因此对合并心血管疾病的患者相对安全^[36]。

本研究采用贝叶斯网状Meta分析的方法对4种CGRP单克隆抗体共10种干预措施(含安慰剂)的疗效和安全性进行比较。结果显示,与对照组比较,4种

表7 两组患者AE的网状Meta分析结果

Tab 7 Network Meta-analysis results of AE in 2 groups

组别	OR(95%CI)									
试验组	Er 70 mg/月									
	0.97(0.76,1.23)	Er 140 mg/月								
	0.72(0.52,0.98)	0.74(0.53,1.03)	Fr 675 mg/3月							
	0.92(0.67,1.30)	0.95(0.68,1.36)	1.29(0.98,1.71)	Fr 225 mg/月						
	0.75(0.56,1.02)	0.78(0.56,1.07)	1.04(0.76,1.44)	0.81(0.57,1.13)	Ga 120 mg/月					
	0.67(0.50,0.93)	0.70(0.51,0.98)	0.95(0.68,1.31)	0.73(0.52,1.03)	0.90(0.70,1.16)	Ga 240 mg/月				
	0.76(0.50,1.14)	0.78(0.51,1.21)	1.06(0.68,1.60)	0.82(0.51,1.30)	1.01(0.66,1.51)	1.12(0.72,1.70)	Ga 300 mg/月			
	0.93(0.67,1.29)	0.96(0.67,1.36)	1.30(0.91,1.85)	1.01(0.69,1.46)	1.24(0.88,1.74)	1.38(0.97,1.94)	1.23(0.80,1.97)	Ep 100 mg/3月		
	0.81(0.59,1.14)	0.84(0.60,1.20)	1.13(0.80,1.61)	0.88(0.60,1.26)	1.09(0.77,1.52)	1.20(0.85,1.72)	1.08(0.68,1.73)	0.87(0.68,1.14)	Ep 300 mg/3月	
	0.94(0.76,1.15)	0.97(0.77,1.22)	1.31(1.05,1.64)	1.01(0.78,1.32)	1.25(1.00,1.56)	1.39(1.09,1.74)	1.24(0.86,1.82)	1.01(0.78,1.31)	1.15(0.88,1.51)	安慰剂

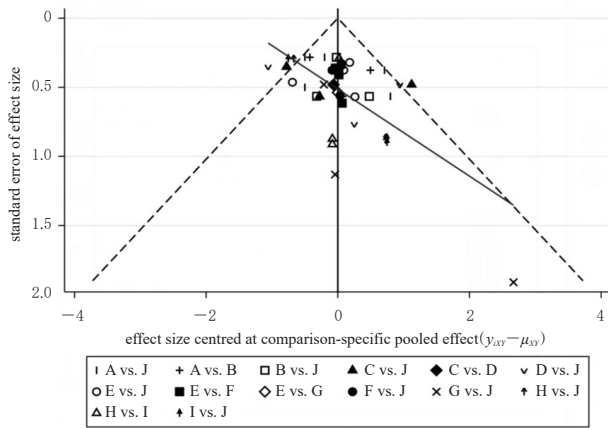


图7 MMD的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of MMD

CGRP单克隆抗体均可显著减少患者MMD;各试验组之间,与Ga 300 mg/月、Ep 100 mg/3月比较,Fr 225 mg/月可显著减少MMD;网状Meta排序为Fr 225 mg/月 > Fr 675 mg/3月 > Ga 120 mg/月 > Er 140 mg/月 > Ga 240 mg/月 > Ep 300 mg/3月 > Er 70 mg/月 > Ep 100 mg/3月 > Ga 300 mg/月 > 安慰剂。这提示在减少MMD方面,Fr 225 mg/月的效果可能最佳。4种CGRP单克隆抗体均可显著增加MMD 50;各试验组之间,Fr 675 mg/3月、225 mg/月的MMD 50均显著高于Ep 100 mg/3月;网状Meta排序为Fr 225 mg/月 > Fr 675 mg/3月 > Er 140 mg/月 > Ga 120 mg/月 > Ep 300 mg/3月 > Ga 240 mg/月 > Er 70 mg/月 > Ga 300 mg/月 > Ep 100 mg/3月 > 安慰剂。这提示在增加MMD 50方面,Fr 225 mg/月的效果可能最佳。

安全性方面,Fr 675 mg/3月、Ga 240 mg/月组患者的AE均显著高于对照组。各试验组之间,Er 70、140 mg/月组患者的AE均显著低于Ga 240 mg/月,Er 70 mg/月组患者的AE显著低于Fr 675 mg/3月;网状Meta排序为Ga 240 mg/月 > Fr 675 mg/3月 > Ga 120 mg/月 > Ga 300 mg/月 > Ep 300 mg/3月 > Fr 225 mg/月 > Ep 100 mg/3月 > 安慰剂 > Er 140 mg/月 > Er 70 mg/月。这提示Er 70 mg/月的安全性可能最高。

本研究的局限性包括:(1)未与其他预防性治疗偏头痛的药物进行比较;(2)未将阵发性偏头痛和慢性偏头痛分开讨论;(3)未对具体的安全性指标进行分析;(4)未检索其他语种的文献,故所得结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT进一步验证。

参考文献

[1] DODICK DW. Migraine[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1315-1330.
 [2] 蒋仙国.偏头痛发病机制及治疗新进展[J].*神经病学与神经康复学杂志*, 2019, 15(2): 80-88.
 [3] 于生元.从宏观到微观认识头痛[J].*中国疼痛医学杂志*,

2014, 20(1): 2-4.
 [4] 赵俊轶, 钟小燕, 刘珈妮, 等. Fremanezumab 预防性治疗偏头痛有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(4): 244-249.
 [5] 张成斌, 钟小燕, 李梦雅, 等. Galcanezumab 预防性治疗偏头痛疗效与安全性的Meta分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(6): 367-372.
 [6] DHILLON S. Eptinezumab: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(7): 733-739.
 [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验默示许可[EB/OL]. [2020-03-15]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=25>.
 [8] 林燕, 陈邓, 徐达, 等. 厄瑞奴单抗预防性治疗成人偏头痛有效性和安全性的系统评价[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(9): 647-653.
 [9] 田金徽, 李伦, 赵晔, 等. 网状Meta分析的撰写与报告[J]. *中国药物评价*, 2013, 30(6): 321-323, 333.
 [10] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders; 2nd edition[J]. *Cephalalgia*, 2004. DOI: 10.1111/j.1468-2982.
 [11] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition: beta version[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808.
 [12] The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-03) [2020-03-15]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>.
 [13] 张超, 鄢金柱, 孙凤, 等. 网状Meta分析一致性的鉴别与处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(7): 884-888.
 [14] BROOKS SP, GELMAN A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations[J]. *J Comput Graph Stat*, 1998, 7(4): 434-455.
 [15] 易跃雄, 张蔚, 刘小媛, 等. 网状Meta分析图形结果解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(1): 103-109.
 [16] SAKAI F, TAKESHIMA T, TATSUOKA Y, et al. A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults[J]. *Headache*, 2019, 59(10): 1731-1742.
 [17] REUTER U, GOADSBY PJ, LANTERI-MINET M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2280-2287.
 [18] DODICK DW, ASHINA M, BRANDES JL, et al. ARISE:

- a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6):1026-1037.
- [19] TEPPER S, ASHINA M, REUTER U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(6):425-434.
- [20] GOADSBY PJ, REUTER U, HALLSTROM Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22):2123-2132.
- [21] SUN H, DODICK D W, SILBERSTEIN S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4):382-390.
- [22] FERRARI MD, DIENER HC, NING X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes(FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10203):1030-1040.
- [23] DODICK DW, SILBERSTEIN SD, BIGAL ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(19):1999-2008.
- [24] SILBERSTEIN SD, DODICK DW, BIGAL ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22):2113-2122.
- [25] BIGAL ME, DODICK DW, RAPOPORT AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(11):1081-1090.
- [26] DODICK DW, GOADSBY PJ, LUCAS C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: results from 3-month double-blind treatment[J]. *Cephalalgia*, 2020. DOI: 10.1177/0333102420905321.
- [27] GOADSBY PJ, DODICK DW, LEONE M, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2):132-141.
- [28] STAUFFER VL, DODICK DW, ZHANG Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9):1080-1088.
- [29] SKLJAREVSKI V, OAKES TM, ZHANG Q, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2):187-193.
- [30] SKLJAREVSKI V, MATHARU M, MILLEN BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(8):1442-1454.
- [31] DETKE HC, GOADSBY PJ, WANG S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24):e2211-e2221.
- [32] LIPTON RB, GOADSBY PJ, SMITH J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2[J]. *Neurology*, 2020, 94(13):e1365-e1377.
- [33] ASHINA M, SAPER J, CADY R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study(PROMISE-1)[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(3):241-254.
- [34] DODICK DW, LIPTON RB, SILBERSTEIN S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(9):1075-1085.
- [35] 汪徐林, 秦正积, 陆益花, 等. Stata 软件在网状 Meta 分析中的应用[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(19):3461-3464, 3482.
- [36] 于生元, 陈小燕. 降钙素基因相关肽(CGRP)抗体治疗偏头痛[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(8):785-789.
- [37] HARGREAVES R, OLESEN J. Calcitonin gene-related peptide modulators the history and renaissance of a new migraine drug class[J]. *Headache*, 2019, 59(6):951-970.
- [38] TEPPER SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment[J]. *Headache*, 2018. DOI: 10.1111/head.13379.

(收稿日期:2020-04-09 修回日期:2020-07-31)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅