

文章编号:1003-2754(2020)03-0232-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0310

罗匹尼罗治疗帕金森病有效性和安全性 Meta 分析

翟明月¹, 张 硕², 姜立刚²

摘要: **目的** 通过对罗匹尼罗治疗帕金森病(PD)的临床随机对照研究进行 Meta 分析,探讨罗匹尼罗的有效性和安全性,旨在为临床安全合理用药提供理论依据。**方法** 利用计算机检索美国国立医学图书馆(Pubmed)、考克兰图书馆(Cochrane Library)、荷兰医学文献数据库(Embase)、中国知网学术论文数据库(CNKI)、万方知识服务平台、维普期刊网,检索罗匹尼罗治疗帕金森病有效性及安全性的相关研究。提取研究中各组统一帕金森病评定量表第 II 部分(UPDRS II)评分、第 III 部分(UPDRS III)评分以及各组不良事件发生率。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入文献进行质量评价,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 通过计算机检索数据库,共检出 732 篇文章,排除不符合要求的文献,最终纳入罗匹尼罗治疗 PD 有效性和安全性的 RCT 研究 12 篇,共 3341 例患者,其中试验组 1855 例,对照组 1486 例。Meta 分析结果显示:在药物疗效方面,与安慰剂组相比,罗匹尼罗组治疗帕金森病 UPDRS II (MD -2.23,95% CI -2.82 ~ -1.64, P < 0.00001)及 UPDRS III (MD -4.93,95% CI -5.25 ~ -4.61, P < 0.00001)评分降低更明显。在不良反应发生率方面,罗匹尼罗组运动障碍(RR 3.67,95% CI 2.57 ~ 5.24, P < 0.00001)、头晕(RR 1.85,95% CI 1.50 ~ 2.28, P < 0.00001)、恶心(RR 2.17,95% CI 1.81 ~ 2.59, P < 0.00001)、呕吐发生率(RR 2.73,95% CI 1.47 ~ 5.09, P = 0.001)及嗜睡(RR 2.19,95% CI 1.39 ~ 3.44, P = 0.0007)均高于安慰剂组,差异有统计学意义;而头痛(RR 1.14,95% CI 0.79 ~ 1.65, P = 0.49)、失眠(RR 1.06,95% CI 0.72 ~ 1.55, P = 0.17)、体位性低血压(RR 1.35,95% CI 0.81 ~ 2.22, P = 0.25)及便秘(RR 1.03,95% CI 0.71 ~ 1.50, P = 0.87)的发生率均低于安慰剂组,差异无统计学意义。**结论** 本研究通过 Meta 分析的方法表明,罗匹尼罗治疗的 PD 患者在日常生活能力及运动功能评分方面的改善率明显高于接受安慰剂的患者,罗匹尼罗具有较好的耐受性和安全性,大多数不良反应与周围多巴胺能活动有关。

关键词: 罗匹尼罗; 帕金森病; 观察性研究; Meta 分析

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Meta Analysis of Efficacy and Safety of Ropinirole in the Treatment of Parkinson's Disease ZHAI Mingyue, ZHANG Shuo, JIANG Ligang. (Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of ropinirole in treating Parkinson's Disease (PD) by meta-analysis of clinical randomized controlled studies. **Methods** The American national Library of medicine (Pubmed), Cochrane Library (Cochrane Library), Dutch medical literature database (Embase), CNKI (CNKI), wanfang knowledge service platform, and wiper journal network were searched by computer to search the relevant studies on the efficacy and safety of ropinello in the treatment of Parkinson's disease. The scores of the unified Parkinson's disease assessment scale part II (UPDRS II), part III (UPDRS III) and the incidence of adverse events in each group were extracted. Cochrane risk bias assessment tool was used to evaluate the quality of the included literature, and RevMan5.3 software was used for Meta analysis. **Results** A total of 732 articles were found through computer database retrieval, and 12 RCT studies on the efficacy and safety of PD treatment with ropinero were finally included, including 1855 patients in the experimental group and 1486 patients in the control group. Results of meta-analysis showed that, compared with placebo group, the scores of UPDRS II (MD -2.23,95% CI -2.82 ~ -1.64, P < 0.00001) and UPDRS III (MD -4.93,95% CI -5.25 ~ -4.61, P < 0.00001) in the treatment of Parkinson's disease in the ropinelo group were more significantly reduced in terms of drug efficacy. In terms of the incidence of adverse reactions, the incidence of dyspraxia (RR 3.67,95% CI 2.57 ~ 5.24, P < 0.00001), dizziness (RR 1.85,95% CI 1.50 ~ 2.28, P < 0.00001), nausea (RR 2.17,95% CI 1.81 ~ 2.59, P < 0.00001), vomiting (RR 2.73,95% CI 1.47 ~ 5.09, P = 0.001) and sleepiness (RR 2.19,95% CI 1.39 ~ 3.44, Both P = 0.0007) were higher than those in the placebo group, with statistically significant differences. The incidence rates of headache (RR 1.14,95% CI 0.79 ~ 1.65, P = 0.49), insomnia (RR 1.06,95% CI 0.72 ~ 1.55, P = 0.17), postural hypotension (RR 1.35,95% CI 0.81 ~ 2.22, P = 0.25) and constipation (RR 1.03,95% CI 0.71 ~ 1.50, P = 0.87) were all lower than those of the placebo group, with no statistically significant difference. **Conclusion** In this study, the method of meta-analysis showed that the improvement rate of daily living ability and motor function score of PD patients treated with ropinelo was significantly higher than that of patients receiving placebo. Ropinelo was well tolerated and safe, and most adverse reactions were related to peripheral dopaminergic activities.

Key words: Ropinirole; Parkinson's disease; Observational study; Meta-analysis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种好发于中老年人的中枢神经系统变性病,患病后严重影响患者的生活质量,同时给社会和家庭带来沉重的经济负担。随着对帕金森病发病机制的深入研究,越来越多的抗帕金森病药物应用于临床治疗^[1-3]。

收稿日期:2020-01-10;修订日期:2020-03-02

基金项目:吉林省教育厅“十三五”科学技术研究规划项目(No. JJKH20200459KJ);吉林省卫生健康委科技创新项目(No. 20172C030)

作者单位:(1. 北华大学附属医院神经内科一疗区,吉林 吉林 132000;2. 吉林医药学院附属医院神经内科二疗区,吉林 吉林 132000)

通讯作者:姜立刚, E-mail:784057398@qq.com

以往的多巴胺受体激动剂多为受体的部分激动剂,目前国内外对非麦角类受体激动剂普拉克索及泰舒达(盐酸吡贝地尔)应用较多,而罗匹尼罗作为新一代非麦角碱类选择性多巴胺 D2/D3 受体激动剂,于1996年首次在英国上市,于1998年经FDA批准用于PD治疗,具有独特的药理学作用,其半衰期长、可持久作用于多巴胺受体、减少服药的次数与药物剂量,因此研究罗匹尼罗治疗帕金森病的有效性和安全性对于临床用药具有重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 文献检索 利用计算机检索荷兰医学文献数据库(Embase)美国国立医学图书馆医学文献检索系统(Pubmed)、考克兰图书馆(Cochrane Library)、中国知网学术论文数据库(CNKI)、万方知识服务平台、维普期刊网,手工检索相关文献及其参考文献。英文数据库检索词为:“Ropinirole”、“Parkinson’s Disease”;中文数据库检索词均为:“罗匹尼罗”、“帕金森病”。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)所有纳入者性别、年龄、国籍均不限,且符合英国脑库帕金森病诊断标准(UKPDS)及中华医学会神经病学分会帕金森病学组的诊断标准。(2)研究结果包括至少一个终点:帕金森病统一评定量表UPDRS II、UPDRS III及不良反应。(3)以人为研究对象。排除标准:(1)帕金森综合征或帕金森叠加综合征。(2)病史中曾有脑部立体定向手术及苍白球毁损术后。(3)合并有严重的基础疾病及精神障碍患者。(4)原始文献试验设计不严谨,样本交代不清或不全。

1.3 文献检索结果 通过计算机检索数据库,分别检索出中文文献113篇,英文文献619篇,总计732篇文献。通过浏览题目、阅读摘要并排除重复文献,最终纳入12项研究^[4-15],共3341例患者,其中试验组1855例,对照组1486例(见表1)。

1.4 文献质量评价 由两名评价员分别独立完成数据的提取与质量评价,然后相互检查,如果意见不一致则可与第三位评价员探讨解决。采用Cochrane风险偏倚评估工具^[16](Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias)来进行,每个项目被划分为“低度偏倚”、“不清楚”及“高度偏倚”。“低度偏倚”表示不存在偏倚风险,在Cochrane评价量表上以绿色区表示;“不清楚”表示评价员无法对其进行判断是否存在偏倚,在Cochrane评价量表上以黄色区表示;“高度偏倚”表示存在偏倚风险,在Cochrane评价量表上以红色区表示,见图1。

1.5 数据提取 提取参与试验的病例数、性别比例、平均年龄及霍恩雅尔分期(Hoehn-Yahr scale, H-Y)、治疗剂量及疗程。结局指标:统一帕金森病评定量表第II部分(UPDRS II)的日常生活活动能力总评分相对基线的变化;第III部分(UPDRS III)的运动功能检查总评分相对基线的变化;反应者病例数,以及实验中经罗匹尼罗治疗后不良事件发生率,如头晕、恶心、呕吐、嗜睡、失眠、幻觉、运动障碍、体位性低血压等,进而对药物不良反应进行判定。

1.6 统计学分析 应用RevMan5.3统计软件进行Meta分析。连续型变量采用平均差(mean difference, MD)或加权均数差(weighted mean difference, WMD),二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR)为疗效分析所使用的统计量,以95%可信区间(confidence interval, CI)表示各效应量。数据的异质性采用 I^2 统计量检验,有统计学同质性时($I^2 < 50%$)采用固定效应模型;存在统计学异质性时($I^2 \geq 50%$)采用随机效应模型计算总结果。根据可能出现的异质性因素进行亚组分析和敏感性分析明确异质性原因。数据分析结果以森林图展示,发表偏倚通过漏斗图展示。

表1 纳入文献基本特征

第一作者	研究时间	所在国家	样本量	剂量(mg/d)	疗程(w)	主要结局指标
Adler ⁴	1997年	美国	241	0.75~24.0	24	未提供
Barone ⁵	2007年	意大利	624	0.75~24.0	40	未提供
Brooks ⁶	1998年	英国	63	1.0~10.0	12	未提供
Giladi ⁷	2007年	以色列	346	0.5~24.0	37	未提供
Lieberman ⁸	1998年	美国	149	0.75~24.0	24	未提供
Mizuno ⁹	2007年	日本	241	0.75~15.0	16	UPDRS II and III
Pahua ¹⁰	2007年	美国	391	2.0~24.0	24	UPDRS II and III
Rascol ¹¹	1996年	法国	46	1.0~8.0	12	未提供
Sethi ¹²	1998年	美国	147	3.0~24.0	48	未提供
Singer ¹³	2007年	美国	398	0.75~24.0	40	未提供
Zesiewicz ¹⁴	2017年	美国	350	4.0~24.0	17	UPDRS III
Zhang ¹⁵	2013年	中国	345	2.0~24.0	24	UPDRS II and III

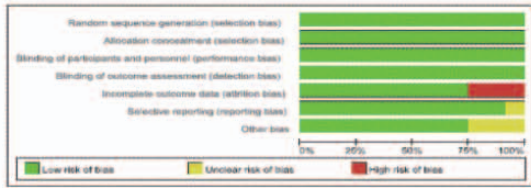


图1 纳入文献质量评价

2 Meta 分析结果

2.1 PD 患者中罗匹尼罗组与安慰剂组 UPDRS II 相对基线的变化

3 篇文献报道了 PD 患者应用罗匹尼罗或安慰剂治疗前与治疗后 UPDRS II 评分变化的均数及标准差。异质性检验结果 ($P = 0.06, I^2 = 64%$) 表明各研究的结果间具有中度异质性,故采用随机效应模型进行合并,再行敏感性分析剔除单项研究,其中剔除 Pahua 的研究后异质性 ($P = 0.63, I^2 = 0%$),此时采用固定效应模型进行合并。由于纳入文献过少,未行发表偏倚检验。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组治疗前与治疗后 UPDRS II 评分降低明显高于安慰剂组 ($MD = -1.87, 95% CI -2.47 \sim -1.27, P < 0.00001$) (见图 2),可认为罗匹尼罗对比安慰剂治疗 PD 其疗效差异具有统计学意义。

2.2 PD 患者中罗匹尼罗组与安慰剂组 UPDRS III 相对基线的变化

4 篇文献报道了 PD 患者应用罗匹尼罗或安慰剂治疗前与治疗后 UPDRS III 评分变化的均数及标准差。异质性检验结果显示 ($P = 0.56, I^2 = 0%$),表明各研究的结果间无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并。由于纳入文献过少,未行发表偏倚检验。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组治疗前与治疗后 UPDRS III 评分降低明显高于安慰剂组 ($MD = -4.93, 95% CI -5.25 \sim -4.61, P < 0.00001$) (见图 3),可认为罗匹尼罗对比安慰剂治疗 PD 其疗效差异具有统计学意义。

2.3 运动障碍的发生率

8 篇随机对照文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病运动障碍的发生率。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组发生率高于安慰剂组,差异有统计学意义 ($RR = 3.67, 95% CI 2.57 \sim 5.24, P < 0.00001$) (见图 4)。发表偏倚采用漏斗图法进行检测,提示无发表偏倚 (见图 5)。异质性检验 ($P = 0.37, I^2 = 8%$),无统计学异质性,合并时采用固定效应模型,然后进行敏感性分析,显示 Meta 分析结果稳定。

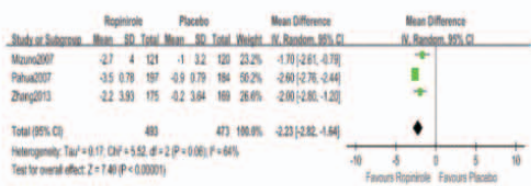


图2 UPDRS II 相对基线的变化森林图

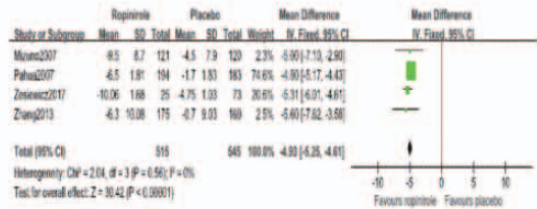


图3 UPDRS III 相对基线的变化森林图

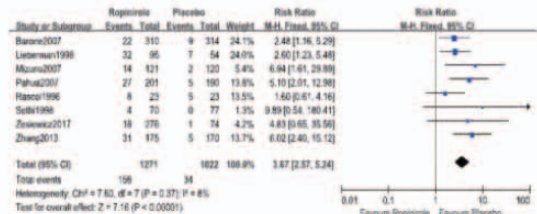


图4 运动障碍的发生率森林图

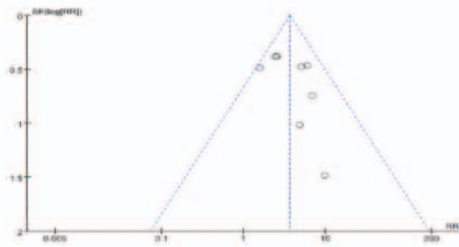


图5 运动障碍的发生率漏斗图

2.4 头晕的发生率

12 篇文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病头晕的发生率。异质性检验结果显示 ($P = 0.22, I^2 = 23%$),显示各研究的结果间无异质性,采用固定效应模型进行合并。发表偏倚使用漏斗图法进行检测,各个研究基本对称,提示无发表偏倚。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组发生率高于安慰剂组 ($RR = 1.85, 95% CI 1.50 \sim 2.28, P < 0.00001$),可认为罗匹尼罗引起头晕的风险和安慰剂引起的风险差异有统计学意义。

2.5 恶心的发生率

12 篇文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病恶心的发生率。异质性检验结果显示 ($P = 0.03, I^2 = 49%$),表明各研究的结果间无异质性,使用固定效应模型合并。发表偏倚使用漏斗图法进行检测,提示无发表偏倚。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组发生率高于安慰剂组 ($RR = 2.17, 95% CI 1.81 \sim 2.59, P < 0.00001$),可认为罗匹尼罗引起恶心的风险和安慰剂引起的风险差异有统计学意义。

2.6 呕吐的发生率

6 篇随机对照文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病呕吐的发生率。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组发生率高于安慰剂组,差异有统计学意义 ($RR = 2.73, 95% CI 1.47 \sim 5.09, P = 0.001$)。发表偏倚使用漏斗图法进行检

测,提示无发表偏倚。异质性检验($P = 0.58, I^2 = 0\%$)显示无统计学异质性,合并采用固定效应模型,敏感性分析显示异质性无明显变化,表明 Meta 分析结果稳定。

2.7 头痛的发生率 6篇随机对照文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病头痛的发生率。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组头痛发生率低于安慰剂组,差异无统计学意义($RR = 1.14, 95\% CI 0.79 \sim 1.65, P = 0.49$)。发表偏倚采用漏斗图法进行检测,提示无发表偏倚。异质性检验发现 $P = 0.38, I^2 = 6\%$,无统计学异质性,合并时采用固定效应模型,然后进行敏感性分析,Meta 分析结果稳定。

2.8 嗜睡的发生率 12篇随机对照文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病嗜睡的发生率。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组发生率高于安慰剂组,差异有统计学意义($RR = 2.19, 95\% CI 1.39 \sim 3.44, P = 0.0007$)。发表偏倚采用漏斗图法进行检测,提示无发表偏倚。异质性检验发现 $P = 0.0001, I^2 = 71\%$,无异质性,采用随机效应模型进行合并,然后进行敏感性分析,剔除 Giladi 的文献后结果显示异质性发生变化,为明确异质性的来源又进一步行亚组分析。根据纳入研究所在国家分为欧洲国家组,北美洲国家组及亚洲国家组。进行亚组分析后发现,北美洲国家的研究之间异质性降低($P = 0.07, I^2 = 51\%$),结果提示 PD 患者罗匹尼罗组的嗜睡发生率要高于安慰剂组($RR = 2.88, 95\% CI 1.76 \sim 4.71, P < 0.0001$),差异有统计学意义;欧洲国家的研究之间异质性降低($P = 0.14, I^2 = 50\%$),结果提示 PD 患者罗匹尼罗组的嗜睡发生率要高于安慰剂组($RR = 3.25, 95\% CI 1.03 \sim 10.31, P = 0.04$),差异无统计学意义;亚洲国家的研究之间异质性降低($P = 0.23, I^2 = 32\%$),结果提示 PD 患者罗匹尼罗组的嗜睡发生率并不高于安慰剂组($RR = 1.04, 95\% CI 0.63 \sim 1.72, P = 0.87$),差异无统计学意义。

2.9 失眠的发生率 7篇随机对照文献报道了罗匹尼罗与安慰剂对比治疗帕金森病失眠的发生率。Meta 分析结果显示安慰剂组失眠发生率高于罗匹尼罗组,统计学分析后差异无统计学意义($RR = 1.06, 95\% CI 0.72 \sim 1.55, P = 0.17$)。采用漏斗图法进行发表偏倚的检测,显示无发表偏倚。进行异质性检验分析发现 $P = 0.39, I^2 = 5\%$,未见统计学异质性,合并时采用固定效应模型,然后进行敏感性分析,显示 Meta 分析结果稳定。

3 讨论

3.1 Ropinirole 治疗帕金森病的有效性 罗匹尼罗是一种非麦角类多巴胺受体激动剂,对 D2 和

D3 多巴胺受体具有选择性。它对广泛的中枢非多巴胺能受体具有可忽略的亲合力,包括 α 和 β 肾上腺素受体、5-羟色胺受体 1 型、5-羟色胺受体 2 型、苯二氮草类和 γ -氨基丁酸受体^[17],与其他激动剂相比,这可能有助于降低罗匹尼罗作用的不良反应^[18]。在患有运动波动的 PD 患者中,罗匹尼罗作为 L-DA 的辅助物,已在早期的试验中被证明可以改善帕金森病,并减少在“关闭”状态下花费的时间^[18]。在这些研究中,应用罗匹尼罗作为辅助治疗,也明显减少了 L-DA 的使用剂量。帕金森病统一评定量表(UPDRS)评分是评价 PD 病情可信度及效应度较高的量表,是对帕金森病患者病情严重程度的一个评估。从不同的运动症状,非运动症状,运动并发症等各个方面,从患者主观和客观角度,进行较为详细的评估。本次有效性分析结果,有 3 篇文章纳入研究 UPDRS II 相对基线的变化,4 篇文章纳入研究 UPDRS III 相对基线的变化,这些研究的质量和代表性较好,且各研究之间的基线特征相似,并将患者分为试验组和对照组。UPDRSII 的评分相对基线的变化取加权均数差进行 Meta 分析,罗匹尼罗与安慰剂之间差异为($MD = -2.23, 95\% CI -2.82 \sim -1.64, P < 0.00001$),差异有统计学意义。UPDRSIII 的评分相对基线的变化取加权均数差进行 Meta 分析,罗匹尼罗与安慰剂之间差异为($MD = -4.93, 95\% CI -5.25 \sim -4.61, P < 0.00001$),差异有统计学意义。以上结果均证实罗匹尼罗在改善 PD 运动功能和日常生活能力方面有效。

3.2 Ropinirole 治疗帕金森病的安全性 自 1974 年以来多巴胺受体激动剂一直被用作抗帕金森病药物^[19],它们与左旋多巴治疗相比提供了几个理论优势。首先,它们直接刺激突触后纹状体多巴胺受体,不必通过一个退化的黑纹状体神经池或由减少的纹状体末梢调节而转化为多巴胺。第二,它们可以被设计成优先刺激多巴胺受体的特定子集。第三,它们的半衰期比左旋多巴长,不与饮食氨基酸竞争进入循环和大脑^[20,21]。多巴胺受体激动剂作为左旋多巴的辅助剂,在 PD 的治疗中发挥了既定的作用。然而,它们并不像从它们的药理学特征中所预期的那样广泛使用,这可能与管理联合治疗患者的困难有关。本次安全性分析结果表明,罗匹尼罗组不良事件的发生率略高于安慰剂组。大多数不良事件发生在罗匹尼罗组比安慰剂组更频繁,并且与多巴胺受体激动剂的预期相同。Meta 分析结果显示罗匹尼罗组头晕、恶心、呕吐、嗜睡、幻觉、运动障碍、疲劳、疲乏的不良反应发生率高于安慰剂组,且

两者间的差异有统计学意义。其中嗜睡仅在北美洲国家有统计学意义,而在欧洲和亚洲国家无统计学意义。大多数患者不良反应为轻中度,停药后症状可减轻或消失,且无用药期间相关性死亡。本研究也显示罗匹尼罗组头痛、失眠、体位性低血压、便秘、腹痛、关节痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、下肢水肿的发生率与安慰剂组相比略高,但二者不存在统计学差异。而罗匹尼罗组腹泻、无力、虚弱、高血压的发生率低于安慰剂组,且差异无统计学意义。此外,还有文章报道过心悸、食欲下降、体重下降、视力模糊、肢端疼痛、晕厥、视觉幻觉、应用位点反应、消化不良、背痛、帕金森病加重、共济失调、口渴、肌酸激酶升高、脸红、肌痛、震颤及精神症状等不良反应,但均无统计学意义。此结果提示罗匹尼罗对长期左旋多巴产生严重头痛、失眠、体位性低血压、便秘等症状的患者具有一定的替代价值,而在此方面还需进一步的临床研究。此结果证实了罗匹尼罗作为抗帕金森病药物具有良好的安全性和耐受性。

3.3 研究的局限性 本研究仍存在一定的局限性,首先,本研究检索的文献数量较少,不能完全代表罗匹尼罗治疗 PD 的疗效水平及安全性。其次,由于部分文献参考数据不全,无法提取有用数据,且大部分数据都是来自欧美国家,亚洲国家数据较少,可能因此造成结局偏差。因此,尚需要大规模、大样本、高质量、有长期随访结果的随机对照研究来进一步验证。

3.4 结论 罗匹尼罗是一种非麦角类多巴胺 D2/D3 受体激动剂,已被证明是 L-多巴的单药和辅助治疗,以减轻帕金森病的症状。罗匹尼罗在帕金森病患者治疗中显示了有效的症状减轻,并且通常耐受性良好。与安慰剂相比,用罗皮尼罗治疗的患者的运动功能有了明显的改善,这是由 UPDRS 评分决定的。同时,罗匹尼罗也表现出良好的安全性和耐受性。因此,有理由考虑使用罗匹尼罗作为一种单药或辅助 L-多巴治疗帕金森病的策略。

[参考文献]

[1] Watts RL. The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1997, 49(1 Suppl 1): S34-S48.

[2] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20): 1484-1491.

[3] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines [J]. *Neurology*, 2001, 56(11 Suppl 5): S1-S88.

[4] Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of

early Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1997, 49(2): 393-399.

[5] Barone P, Lamb J, Ellis A, et al. Sumanrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(4): 483-489.

[6] Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1998, 21(2): 101-107.

[7] 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]. *Movement Disorders*, 2007, 22(16): 2398-2404.

[8] Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group [J]. *Neurology*, 1998, 51(4): 1057-1062.

[9] Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(13): 1860-1865.

[10] Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2007, 68(14): 1108-1115.

[11] Rascol O, Lees AJ, Senard JM, et al. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1996, 19(3): 234-245.

[12] Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. Ropinirole Study Group [J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(9): 1211-1216.

[13] Singer C, Lamb J, Ellis A, et al. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(4): 476-482.

[14] Zesiewicz TA, Chriscoe S, Jimenez T, et al. A randomized, fixed-dose, dose-response study of ropinirole prolonged release in advanced Parkinson's disease [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2017, 7(1): 61-72.

[15] Zhang Z, Wang J, Zhang X, et al. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(11): 1022-1026.

[16] 汪洋. Cochrane 偏倚风险评估工具简介 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(11): 1322.

[17] Eden RJ, Costall B, Domeney AM, et al. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine D2 agonist [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 38(1): 147-154.

[18] Tulloch I F. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist [J]. *Neurology*, 1997, 49(Suppl 1): S58-S62.

[19] Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, et al. Bromocriptine in Parkinsonism [J]. *Br Med J*, 1974, 4(5942): 442-444.

[20] Goldstein M, Lieberman A, Lew JY, et al. Interaction of pergolide with central dopaminergic receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77(6): 3725-3728.

[21] Olanow CW. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease [J]. *Can J Neurol Sci*, 1992, 19(Suppl 1): 108-112.