

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20256497

· 论著 ·

玛巴洛沙韦治疗流行性感冒的系统评价再评价

王瑞丽, 陶兴茹, 海莉丽

(郑州大学附属儿童医院药学部, 河南 郑州 450018)

[摘要] **目的** 对玛巴洛沙韦治疗流行性感冒(简称流感)的 Meta 分析/网状 Meta 分析进行再评价, 以期为该药的临床应用提供循证参考。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方和维普数据库中玛巴洛沙韦治疗流感的 Meta 分析/网状 Meta 分析, 检索时限为建库至 2023 年 12 月 11 日。根据纳入与排除标准筛选文献, 提取纳入文献信息, 分别使用 AMSTAR-2 量表、PRISMA 声明、GRADE 系统分别对纳入文献的方法学质量、报告质量与证据质量进行评价。**结果** 共纳入 7 篇 Meta 分析/网状 Meta 分析, 结果显示, 在流感症状缓解时间上, 玛巴洛沙韦疗效不劣于奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦; 在用药后 48 h 流感病毒滴度降低水平上, 玛巴洛沙韦优于奥司他韦、扎那米韦; 在安全性方面, 玛巴洛沙韦比奥司他韦在药物相关的不良事件风险更低, 与帕拉米韦和扎那米韦相当。AMSTAR-2 量表方法学质量评价结果整体偏低, 2 篇为低级, 5 篇为极低级; PRISMA 得分在 15.5~22 分, 整体报告质量中等, 得分 >21 分的有 2 篇文献, 报告相对完整; 得分 15~21 分的有 5 篇文献, 报告具有一定的缺陷。GRADE 证据质量分级结果显示, 纳入的 199 个结局指标中 4 个指标证据质量为高级, 49 个指标证据质量为中级, 118 个指标证据质量为低级, 28 个指标证据质量为极低级。**结论** 玛巴洛沙韦在缓解流感症状时间上与神经氨酸酶抑制剂相当, 在降低流感病毒滴度水平上优于奥司他韦和扎那米韦, 药物不良事件发生风险(尤其恶心风险)比奥司他韦更低。

[关键词] 玛巴洛沙韦; 奥司他韦; 帕拉米韦; 神经氨酸酶抑制剂; 循证医学; 流行性感冒

[中图分类号] R183.3 R978.7

Baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a re-assessment of systematic review

WANG Ruili, TAO Xingru, HAI Lili (Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China)

[Abstract] **Objective** To re-assess the Meta-analyses/network Meta-analyses on baloxavir marboxil in the treatment of influenza, and provide evidence-based reference for clinical use of baloxavir marboxil. **Methods** Meta-analyses/network Meta-analyses on baloxavir marboxil in the treatment of influenza were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, and VIP databases, with retrieval time from the inception of each database to December 11, 2023. Literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria. Information of included literatures was extracted, and the methodological quality, reporting quality and evidence quality of the included literatures were assessed by assessment of multiple systematic reviews 2 (AMSTAR-2) scale, preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement, as well as grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE) system, respectively. **Results** A total of 7 Meta-analyses/network Meta-analyses were included. The results showed that in terms of alleviation time of influenza symptoms, the efficacy of baloxavir marboxil was not inferior to oseltamivir, peramivir, and zanamivir. In terms of the decrease in influenza virus titer 48 hours after medication, baloxavir mar-

[收稿日期] 2024-05-16

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200622)

[作者简介] 王瑞丽(1993-), 女(汉族), 河南省郑州市人, 主管药师, 主要从事儿童感染用药和儿童合理用药研究。

[通信作者] 海莉丽 E-mail: 28376864@qq.com

boxil was superior to oseltamivir and zanamivir. In terms of safety, baloxavir marboxil had a lower risk of drug-related adverse events than oseltamivir, and was comparable to peramivir and zanamivir. The overall assessment result of methodological quality of AMSTAR-2 scale was relatively low, with 2 literatures being classified as low-level and 5 as extremely low-level. PRISMA scores ranged 15.5–22. The quality of overall report was moderate. Two literatures were scored >21, and the reports were relatively complete. There were 5 literatures with scores ranging 15–21, and the reports had certain deficiencies. The GRADE evidence quality grading results showed that among the included 199 outcome indicators, 4 indicators were high-level evidence, 49 were moderate-level evidence, 118 indicators were low-level evidence, and 28 indicators were extremely low-level evidence. **Conclusion** Baloxavir marboxil is comparable to neuraminidase inhibitors in the alleviation time of influenza symptoms, superior to oseltamivir and zanamivir in decreasing virus titer, and has a lower risk of adverse drug events (especially nausea) than oseltamivir.

[Key words] baloxavir marboxil; oseltamivir; peramivir; neuraminidase inhibitor; evidence-based medicine; influenza

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒引起的具有高度传染性的急性呼吸道疾病,常见分型包括甲型和乙型,每年呈季节性流行。流感多为自限性,但对于高危人群(如老年人、儿童、妊娠妇女等)容易发生重症流感,少数病例病情进展快,可引起急性坏死性脑病、暴发性心肌炎、噬血细胞综合征等并发症,甚至导致死亡^[1]。据统计,我国每年有340万例患者因流感样症状就诊,门诊患者经济负担为464~1 320元/例,住院患者经济负担为9 832~25 768元/例,平均每年约有8.81万人死于流感相关呼吸道疾病,约占呼吸道疾病死亡总数的8.2%^[2]。

目前,临幊上抗流感病毒药物以奥司他韦为代表的神经氨酸酶抑制剂应用较多。2018年玛巴洛沙韦在美国和日本上市,2021年在我国上市,其是一种新型的核酸内切酶抑制剂,通过抑制聚合酶酸性蛋白的核酸内切酶活性,从而阻止流感病毒的增殖过程,目前主要用于≥5岁流感症状不超过48 h的流感患者。3项大型全球多中心随机双盲对照临幊试验研究^[3-5]显示,玛巴洛沙韦相比安慰剂,在既往健康流感患者(18~64岁)、儿童人群(1~12岁)和高危流感患者(≥12岁)中均可显著缩短流感症状缓解时间,但相比奥司他韦,二者在缩短流感症状缓解时间上差异无统计学意义。该药上市后陆续有研究者将玛巴洛沙韦与奥司他韦或安慰剂的对比研究进行Meta分析,进一步验证玛巴洛沙韦治疗流感的有效性和安全性,此外有学者还通过网状Meta分析间接比较了玛巴洛沙韦和其他神经氨酸酶抑制剂(如帕拉米韦、扎那米韦)的疗效和安全性,但部分结果存在不一致,且目前尚无玛巴洛沙韦治疗流感的系统评价再评价,相关的系统评价或Meta分析

的方法学质量、报告质量及证据质量尚不清楚,对临幊的指导意义也需进一步明确,因此本研究对玛巴洛沙韦治疗流感的Meta分析/网状Meta分析进行再评价,以期为玛巴洛沙韦治疗流感的临幊应用提供更详尽的循证证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方和维普数据库中玛巴洛沙韦治疗流感的Meta分析和网状Meta分析,检索时限为建库至2023年12月11日。检索策略采用主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括玛巴洛沙韦、速福达、系统评价、Meta分析、荟萃分析;英文检索词包括 baloxavir, Xofluza, S-033188, systematic evaluation, systematic assessment, systematic review, Meta-analysis等。

1.2 纳入标准 (1)研究类型:玛巴洛沙韦治疗流感的系统评价/Meta分析;(2)研究对象:患有流感或流感症状的患者,不限年龄、性别、种族等;(3)干预措施:试验组采用玛巴洛沙韦,对照组采用安慰剂或其他神经氨酸酶抑制剂;(4)结局指标:所有纳入研究的有效性和安全性指标。

1.3 排除标准 (1)重复发表的文献。若纳入的原始研究数据完全相同则只保留1篇高质量文献;若在同一作者的若干篇文献中有不完全重复的数据,则使用最新的数据或整合所有文献以采用最全面的数据。(2)会议摘要、评论等文献类型。(3)无法获得全文的文献。(4)非中英文文献。

1.4 文献筛选和资料提取 应用 Endnote 9.0 软

件管理文献,文献剔重后由 1 名研究者独立完成文献筛选和资料提取,第 2 名研究者进行核对,如遇分歧,则咨询第 3 名研究者。文献资料提取内容包括:第一作者、发表年份、纳入文献数量、研究人群特征、干预措施、对照措施、结局指标、偏倚风险评价工具等。

1.5 评价方法

1.5.1 方法学质量评级 采用 AMSTAR-2 量表^[6-7]对纳入文献进行方法学质量评价,量表共 16 个条目,其中 7 个为关键条目(条目 2、4、7、9、11、13 和 15),具体分级标准:高级(关键条目不符合者为 0 条且非关键条目不符合者≤1 条)、中级(关键条目不符合者为 0 条且非关键条目不符合者>1 条)、低级(关键条目不符合者为 1 条)、极低级(关键条目不符合者>1 条)。

1.5.2 报告质量评价 采用 PRISMA 声明^[8]、PRISMA-NMA 量表^[9]对纳入文献进行报告质量评价,共 27 条评价项目,PRISMA-NMA 量表在 PRISMA 的基础上对部分条目进行修改和补充,额外增加 5 个特定条目(S1-S5),每条条目完整报告计 1 分,部分报告计 0.5 分,未报告计 0 分。>21 分为“报告相对完整”,15~21 分为“报告有一定缺陷”,<15 分为“信息缺失严重”。

1.5.3 证据质量评价 应用 GRADE 系统^[10-11]对纳入文献的结局指标的局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚 5 个方面进行证据质量评价,具体分级标准:高级(确信效应估计值接近真实情况)、中级(确信效益估计值接近真实情况,但也可能存在较大差异)、低级(对效应估计值信心不足,与真实情况可能相差较大)和极低级(对效应估计值没有信心,其与真实情况可能不大相同)。

2 结果

2.1 文献检索结果 按照检索策略共检索获得 38 篇文献(其中 CNKI、万方数据和维普数据库各 1 篇,PubMed 14 篇,Cochrane 2 篇,Embase 19 篇),删除重复文献 17 篇,阅读题目和摘要,排除不相关文献 9 篇,进一步阅读全文,排除 5 篇(会议论文 1 篇,重复发表 4 篇),共获得 7 篇文献,均为英文文献,具体文献筛选流程见图 1。

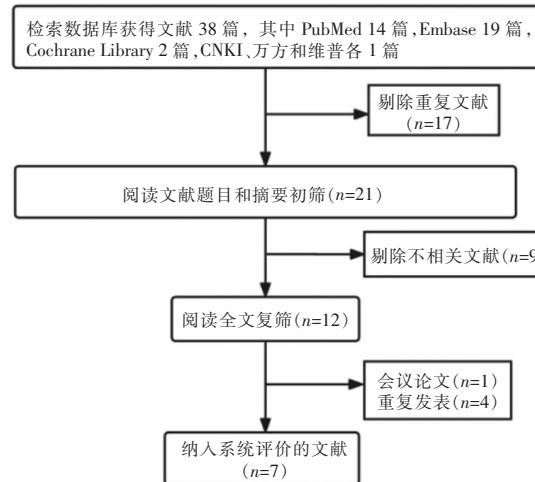


图 1 玛巴洛沙韦治疗流感的系统评价再评价文献筛选流程

Figure 1 Screening process of literatures for the re-assessment of systematic review on baloxavir marboxil in the treatment of influenza

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 7 篇文献发表年份为 2019—2023 年,纳入的研究数量为 3~32 项,样本数量为 2 498~14 771 例,对照组包括安慰剂和奥司他韦(各 6 篇文献)、帕拉米韦(4 篇文献)、扎那米韦(3 篇文献),共纳入 25 个结局指标,纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 方法学质量评价结果 采用 AMSTAR-2 量表对纳入文献进行方法学质量评价,所有文献均有≥1 个的关键条目未报道,均评为中等质量以下,其中 2 篇为低级,5 篇为极低级。7 条关键条目中,所有文献的检索策略均较全面(条目 4)及进行 Meta 分析时采用了合适的方法学(条目 11),2 篇文献^[12-13]未注册研究计划书(条目 2)、未对纳入的文献进行风险偏倚评估(条目 9)和未对研究结果是否考虑了纳入研究的偏倚风险进行解释或讨论(条目 13),仅有 2 篇文献讨论了发表偏倚的可能性(条目 15),所有文献均未列出进入全文阅读阶段中被排除研究的清单和/或排除理由(条目 7)。见表 2。

2.4 报告质量评价结果 采用 PRISMA/PRISMA-NMA 声明对纳入文献进行报告质量评价,纳入文献的评分为 15.5~22 分,整体报告质量居中,其中>21 分的文献 2 篇,报告相对完整;15~21 分的文献 5 篇,报告具有一定的缺陷。见表 3。

表 1 玛巴洛沙韦治疗流感的系统评价再评价纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures for the re-assessment of systematic review on baloxavir marboxil in the treatment of influenza

第一作者及发表年份	文献类型	纳入研究数量(项)	样本量(例)	年龄(岁)	研究人群	干预措施	对照措施	结局指标		偏倚风险评估工具
								有效性	安全性	
Kuo ^[16] 2021	Meta 分析	3	3 771	>1	流感或流感样症状的患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦/安慰剂	①②④⑥⑦⑨⑩⑪	⑯⑯⑯⑯	Cochrane 偏倚风险评估工具
Liu ^[14] 2021	网状 Meta 分析	26	11 897	32.5(16.9)	流感或流感样症状的患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦/帕拉米韦/扎那米韦/安慰剂	①⑨	⑯⑯⑯⑯	Cochrane 偏倚风险评估工具
Taieb ^[13] 2019	网状 Meta 分析	22	8 787	12~80	有流感症状的健康患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦/帕拉米韦/扎那米韦/拉尼米韦/安慰剂	①②④⑤⑥⑧⑯	⑯⑯⑯⑯	未提及
Taieb ^[12] 2021	网状 Meta 分析	32	14 771	≥12	有流感症状的高风险和无并发症的患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦/帕拉米韦/扎那米韦/拉尼米韦/安慰剂	①②③⑤⑥⑨⑩⑯	⑯⑯	未提及
Tejada ^[17] 2021	Meta 分析	21	11 697	不限年龄	无并发症的流感患者	玛巴洛沙韦/奥司他韦/帕拉米韦/扎那米韦	安慰剂	①⑨⑯⑯⑯⑯⑯⑯⑯⑯⑯⑯	⑯⑯⑯⑯	Cochrane 偏倚风险评估工具
Zhao ^[15] 2022	网状 Meta 分析	12	7 296	不限年龄	流感患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦/帕拉米韦/拉尼米韦/安慰剂	①②⑤⑥	⑨	Cochrane 偏倚风险评估工具
Shiraishi ^[18] 2024	Meta 分析	4	2 498	不限年龄	流感患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦	⑥⑦⑯⑯⑯⑯	⑯	Cochrane 偏倚风险评估工具和 NOS 量表

注:结局指标 ①流感症状缓解时间;②发热缓解时间;③流感症状改善时间;④恢复至健康状态时间;⑤病毒滴度从基线到 24 h 的变化;⑥病毒滴度从基线到 48 h 的变化;⑦病毒 RNA 载量从基线到 48 h 下降程度;⑧病毒停止脱落时间;⑨所有流感相关并发症;⑩流感相关并发症-鼻窦炎;⑪流感相关并发症-支气管炎;⑫流感相关并发症-肺炎;⑬流感相关并发症-急性中耳炎;⑭额外抗菌药物开具;⑮住院率;⑯住院时间;⑰死亡;⑱疾病持续时间;⑯总不良事件(ADE);⑯严重 ADE;⑯与药物相关 ADE;⑯腹泻/与药物相关的腹泻;⑯恶心;⑯呕吐/与药物相关的呕吐;⑯因 ADE 退出研究。

表 2 玛巴洛沙韦治疗流感的系统评价再评价纳入文献的 AMSTAR-2 评价结果

Table 2 AMSTAR-2 evaluation results of included literatures for the re-assessment of systematic review on baloxavir marboxil in the treatment of influenza

第一作者及发表年份	条目 1	条目 2*	条目 3	条目 4*	条目 5	条目 6	条目 7*	条目 8	条目 9*	条目 10	条目 11*	条目 12	条目 13*	条目 14	条目 15*	条目 16	评价结果
Kuo ^[16] 2021	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	极低
Liu ^[14] 2021	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Taieb ^[13] 2019	Y	N	N	Y	Y	Y	N	PY	N	N	Y	N	N	N	N	Y	极低
Taieb ^[12] 2021	Y	N	N	Y	Y	Y	N	PY	N	N	Y	N	N	N	N	Y	极低
Tejada ^[17] 2021	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Zhao ^[15] 2022	Y	Y	N	Y	Y	N	N	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低
Shiraishi ^[18] 2024	Y	PY	N	PY	Y	N	N	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低

注:Y 为是;PY 为部分是;N 为否;* 为关键条目。条目 1 研究问题和纳入标准是否按照 PICOS 构建;条目 2 是否注册了研究计划书;条目 3 是否说明纳入研究类型的理由;条目 4 检索策略是否全面;条目 5 研究筛选是否具有可重复性;条目 6 数据提取是否具有可重复性;条目 7 是否提供了纳入排除清单;条目 8 是否详细描述了纳入研究基本信息;条目 9 是否采用了合理的偏倚风险评估工具;条目 10 是否说明纳入研究的基金资助信息;条目 11 进行 Meta 分析时,是否采用了合适的统计学分析方法;条目 12 进行 Meta 分析时,是否评价了单个研究偏倚风险对 Meta 分析结果的影响;条目 13 解释或讨论每个研究结果时是否考虑了纳入研究的偏倚风险;条目 14 是否对存在的异质性进行了合理的解释和讨论;条目 15 是否分析了发表偏倚的可能性;条目 16 是否报告了潜在的利益冲突来源。

表 3 玛巴洛沙韦治疗流感的系统评价再评价纳入文献的 PRISMA/PRISMA-NMA 报告质量评价(分)

Table 3 PRISMA/PRISMA-NMA report quality evaluation results of included literatures for the re-assessment of systematic review on baloxavir marboxil in the treatment of influenza (Points)

第一作者及发表年份	PRISMA/PRISMA-NMA 条目							总得分
	标题	摘要	前言	方法	结果	讨论	资金支持	
Kuo ^[16] 2021	1	0.5	1.5	7.5	5	1.5	1	18
Liu ^[14] 2021	1	0.5	2	10.5	6	1.5	0.5	22
Taieb ^[13] 2019	1	0.5	2	7.5	3.5	2	0.5	17.5
Taieb ^[12] 2021	1	0.5	2	7.5	2.5	1.5	0.5	15.5
Tejada ^[17] 2021	1	1	2	10.5	4.5	2	0.5	21.5
Zhao ^[15] 2022	1	1	2	8.5	4.5	2	0.5	19.5
Shiraishi ^[18] 2024	1	0.5	2	8.5	4.5	1.5	0.5	18.5

2.5 GRADE 证据质量分级 采用 GRADE 系统对纳入文献的结局指标进行证据质量分级,共包含 199 项结局指标,其中 4 项指标证据质量为高级,49 项指标证据质量为中级,118 项指标证据质量为低级,28 项指标证据质量为极低级。由于文章篇幅有限,仅展示了相对重要的部分结局指标,文章中展示的总共 179 项,其中高级 4 项,中级 46 项,低级 103 项,极低 26 项。统计多个效应量及其 95% 置信区间(CI),包括均数差(MD)、标准化均数差(SMD)、风险比(HR)、比值比(OR)、相对危险度(RR)。表 4—7 中高危表示研究人群为高危人群;所有表示研究人群为所有人群,包括高危人群和健康人群。

2.5.1 流感症状缓解时间 共纳入 6 项研究。与安慰剂对比,研究结果显示玛巴洛沙韦可显著缩短流感症状缓解时间,缩短 25.4~33.17 h;玛巴洛沙韦与奥司他韦、帕拉米韦在流感症状缓解时间上的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与扎那米韦相比,3 项研究结论不一致,其中 Liu 等^[14] 研究结果显示,在流感症状缓解时间上玛巴洛沙韦劣于扎那米韦($P<0.05$),而 Taieb 等^[12-13] 研究结果显示,玛巴洛沙韦可显著缩短健康人群或无并发症人群的流感症状缓解时间,约减少 19 h,但在亚组高危人群中玛巴洛沙韦与扎那米韦相比,差异无统计学意义

($P>0.05$)。结局指标证据质量等级结果为 1 个高级、7 个中级、16 个低级和 2 个极低级。见表 4。

2.5.2 病毒滴度从基线到 48 h 的变化 共纳入 5 项研究。与安慰剂相比,玛巴洛沙韦用药 48 h 后可显著降低人体内的病毒滴度($P<0.05$);与奥司他韦、扎那米韦相比,玛巴洛沙韦可显著降低人体内的病毒滴度($P<0.05$)。与帕拉米韦相比,Taieb 等^[12-13] 研究提示玛巴洛沙韦在病毒滴度降低上更有优势($P<0.05$),而 Zhao 等^[15] 研究提示两药差异无统计学意义($P>0.05$)。结局指标证据质量等级结果为 2 个中级、15 个低级和 1 个极低级。见表 5。

2.5.3 所有流感相关并发症 共纳入 4 项研究。与安慰剂相比,4 项研究中有 3 项研究均提示玛巴洛沙韦可显著减少流感相关并发症的风险(均 $P<0.05$),仅 Kuo 等^[16] 研究提示两药间差异无统计学意义($P>0.05$)。玛巴洛沙韦与奥司他韦、帕拉米韦在流感相关并发症上差异无统计学意义($P>0.05$)。与扎那米韦相比,Liu 等^[14] 研究提示玛巴洛沙韦可显著减少流感相关并发症风险($P<0.05$),而 Taieb 等^[12] 研究显示在高危人群中两药对比差异无统计学意义($P>0.05$)。结局指标证据质量等级结果为 2 个中级、6 个低级和 5 个极低级。见表 6。

表 4 玛巴洛沙韦对比神经氨酸酶抑制剂/安慰剂在流感症状缓解相关结局指标的 GRADE 证据质量分级结果

Table 4 GRADE evidence quality grading results of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitor/placebo in outcomes related to the alleviation of influenza symptoms

结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量	结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量
流感症状缓解时间(h)				发热缓解时间(h)			
玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	MD= - 26.32(- 33.78, - 18.86)	高	玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	MD= - 18.36(- 22.33, - 14.4)	高
	Liu ^[14]	HR= 0.79(0.73, 0.86)	中		Taieb ^[13]	MD= - 19.12(- 33.25, - 6.44)	中
	Taieb ^[13]	MD= - 29.36(- 45.82, - 15.34)	中		Taieb ^[12]	高危 MD= - 21.18(- 30.25, - 13.77)	中
	Taieb ^[12]	高危 MD= - 33.17(- 43.44, - 13.67)	中			所有 MD= - 19.61(- 32.77, - 9.62)	中
		所有 MD= - 32.69(- 58.75, - 16.37)	中		Zhao ^[15]	MD= - 17.77(- 21.40, - 14.14)	中
	Tejada ^[17]	SMD= - 10.1(- 13.7, - 6.5)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	MD= - 0.64(- 3.13, 1.86)	中
	Zhao ^[15]	MD= - 25.4(- 32.5, - 18.29)	中		Taieb ^[13]	MD= 1.14(- 10.33, 14.16)	低
玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	MD= - 1.29(- 6.80, 4.21)	中		Taieb ^[12]	高危 MD= - 3.63(- 8.31, 1.24)	低
	Liu ^[14]	075 mg HR= 1.06(0.98, 1.16)	低			所有 MD= - 1.64(- 9.9, 6.79)	低
		0150 mg HR= 1.06(0.91, 1.25)	低		Zhao ^[15]	MD= - 0.48(- 2.99, 2.03)	低
	Taieb ^[13]	MD= - 6.33(- 19.54, 6.89)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	MD= 1.69(- 14.48, 17.5)	低
	Taieb ^[12]	高危 MD= - 11.14(- 30.9, 3.4)	低		Taieb ^[12]	P300 mg 所有 MD= - 1.13(- 13.74, 10.05)	低
		所有 MD= - 6.21(- 16.68, 1.73)	低			P600 mg 高危 MD= - 6.55(- 26.36, 8.34)	低
	Zhao ^[15]	MD= - 1.93(- 7.44, 3.58)	低			P600 mg 所有 MD= - 3.06(- 15.7, 8.25)	低
玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Liu ^[14]	P300 mg HR= 1.05(0.85, 1.30)	低		Zhao ^[15]	P600 mg MD= - 0.49(- 9.42, 8.45)	极低
		P600 mg HR= 1.15(0.88, 1.50)	极低	玛巴洛沙韦/扎那米韦	Taieb ^[13]	MD= - 4.65(- 41.56, 20.06)	低
	Taieb ^[13]	MD= - 7.6(- 24.78, 8.49)	低		Taieb ^[12]	所有 MD= - 6.64(- 35.53, 13.01)	低
	Taieb ^[12]	P300 mg 所有 MD= - 6.8(- 22.48, 5.73)	低	恢复至健康状态时间(h)			
		P600 mg 高危 MD= - 11.17(- 71.82, 31.91)	低	玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	MD= - 34.07(- 53.41, - 14.73)	高
		P600 mg 所有 MD= - 6.21(- 21.29, 5.67)	低		Taieb ^[13]	MD= - 45.84(- 61.2, - 33.47)	中
	Zhao ^[15]	P300 mg MD= 3.02(- 10.48, 16.51)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	MD= - 0.42(- 8.39, 7.54)	中
		P600 mg MD= 1.48(- 7.94, 10.91)	极低		Taieb ^[13]	MD= 6.88(- 54.81, 70.17)	低
玛巴洛沙韦/扎那米韦	Liu ^[14]	HR= 1.19(1.01, 1.41)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	MD= - 0.84(- 77.66, 77.97)	低
	Taieb ^[13]	MD= - 19.96(- 39.07, - 3.23)	低		Taieb ^[12]	MD= - 18.77(- 107.2, 61.58)	低
	Taieb ^[12]	高危 MD= - 2.75(- 29.36, 21.39)	低				
		所有 MD= - 19.04(- 39.71, - 5.78)	中				

注:075 mg/150 mg 代表奥司他韦用药剂量; P300 mg/600 mg 代表帕拉米韦用药剂量。

2.5.4 与药物相关的不良事件(adverse drug event, ADE) 共 4 项研究报告了药物相关 ADE。与安慰剂相比,3 项研究中仅 Taieb 等^[12]研究提示在高危人群中玛巴洛沙韦可能会减少药物相关 ADE 的发生风险($P<0.05$),而其他 2 项研究提示二者对比差异无统计学意义($P>0.05$);与奥司他韦相比,3 项研究提示玛巴洛沙韦可显著减少药物相关 ADE 的

发生风险($P<0.05$),但 Taieb 等^[12]研究显示在亚组高危人群中两药对比差异无统计学意义($P>0.05$);玛巴洛沙韦与帕拉米韦和扎那米韦相比,在药物相关 ADE 上差异无统计学意义($P>0.05$);结局指标证据质量等级结果为 2 个中级、12 个低级和 1 个极低级。见表 7。

表 5 玛巴洛沙韦对比神经氨酸酶抑制剂/安慰剂在病毒变化水平的 GRADE 证据质量分级结果

Table 5 GRADE evidence quality grading results of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitor/placebo in outcomes related to viral load changes

结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量	结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量
病毒滴度从基线到 24 h 的变化				病毒滴度从基线到 48 h 的变化			
玛巴洛沙韦/安慰剂	Taieb ^[13]	MD = -2.98(-3.9,-2.1)	低	玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	MD = -2.68(-3.81,-1.55)	低
	Taieb ^[12]	高危 MD = -2.11(-2.45,-1.77)	中		Taieb ^[13]	MD = -1.64(-2.49,-0.82)	低
		所有 MD = -2.66(-3.25,-2.1)	中		Taieb ^[12]	高危 MD = -0.93(-1.29,-0.57)	低
	Zhao ^[15]	MD = -2.66(-3.30,-2.03)	中		Zhao ^[15]	所有 MD = -1.4(-1.99,-0.84)	低
玛巴洛沙韦/奥司他韦	Taieb ^[13]	MD = -2.3(-3.3,-1.32)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	MD = -1.75(-1.96,-1.54)	中
	Taieb ^[12]	高危 MD = -1.6(-1.93,-1.27)	中		Taieb ^[13]	MD = -0.74(-1.67,0.15)	低
		所有 MD = -2.01(-2.64,-1.41)	中		Taieb ^[12]	高危 MD = -0.66(-1.02,-0.31)	低
	Zhao ^[15]	MD = -1.85(-2.39,-1.31)	中		Zhao ^[15]	所有 MD = -0.69(-1.3,-0.1)	低
玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	MD = -2.31(-3.49,-1.19)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	MD = -1.65(-1.94,-1.36)	中
	Taieb ^[12]	P300 mg 所有 MD = -2.0(-2.81,-1.22)	低		Taieb ^[12]	P300 mg 所有 MD = -1.0(-1.82,-0.26)	低
		P600 mg 高危 MD = -1.46(-2.26,-0.65)	低		Zhao ^[15]	P600 mg 所有 MD = -1.01(-1.79,-0.24)	低
		P600 mg 所有 MD = -1.87(-2.7,-1.07)	低		Taieb ^[13]	P300 mg MD = -0.50(-1.28,0.29)	低
	Zhao ^[15]	P300 mg MD = -0.79(-1.83,0.24)	低		Taieb ^[12]	P600 mg MD = -0.42(-1.21,0.37)	极低
		P600 mg MD = -0.81(-1.85,0.22)	低	玛巴洛沙韦/扎那米韦	Taieb ^[13]	MD = -1.17(-2.28,-0.11)	低
玛巴洛沙韦/扎那米韦	Taieb ^[13]	MD = -2.49(-3.85,-1.12)	低		Taieb ^[12]	所有 MD = -1.0(-1.84,-0.19)	低
	Taieb ^[12]	所有 MD = -2.17(-3.2,-1.15)	中				

注:P300 mg/600 mg 代表帕拉米韦用药剂量。

表 6 玛巴洛沙韦对比神经氨酸酶抑制剂/安慰剂在流感并发症的 GRADE 证据质量分级结果

Table 6 GRADE evidence quality grading results of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitor/placebo in influenza complications

结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量	结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量
所有流感相关并发症				流感相关并发症 - 支气管炎			
玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	OR = 0.44(0.14,1.38)	极低	玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	OR = 0.55(0.36,0.86)	低
	Liu ^[14]	RR = 0.82(0.72,0.92)	中		Taieb ^[12]	高危 OR = 0.28(0.11,0.64)	低
	Taieb ^[12]	高危 OR = 0.25(0.12,0.48)	低		Tejada ^[17]	OR = 0.41(0.23,0.74)	低
	Tejada ^[17]	OR = 0.25(0.13,0.5)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	OR = 0.72(0.47,1.11)	低
玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	OR = 0.93(0.47,1.86)	极低		Taieb ^[12]	高危 OR = 0.76(0.27,2.13)	极低
	Liu ^[14]	075 mg RR = 0.83(0.52,1.32)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[12]	高危 OR = 4(0.12,1 000)	极低
		0150 mg RR = 0.78(0.41,1.46)	低				
	Taieb ^[12]	高危 OR = 0.60(0.27,1.27)	极低	流感相关并发症 - 肺炎			
玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Liu ^[14]	P300 mg RR = 0.75(0.38,1.49)	低	玛巴洛沙韦/安慰剂	Taieb ^[13]	OR = 1.09(0.10,14.3)	极低
		P600 mg RR = 0.77(0.37,1.59)	极低		Taieb ^[12]	高危 OR = 0.07(0.000 2,1.01)	极低
	Taieb ^[12]	P600 mg 高危 OR = 0.97(0.2,5)	极低		所有 OR = 0.44(0.07,1.89)	极低	
玛巴洛沙韦/扎那米韦	Liu ^[14]	RR = 0.62(0.39,0.99)	中	Tejada ^[17]	OR = 0.14(0.01,2.74)	低	
	Taieb ^[12]	高危 OR = 0.83(0.15,5)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Taieb ^[13]	OR = 2.27(0.21,33.3)	极低
流感相关并发症 - 鼻窦炎					Taieb ^[12]	高危 OR = 0.1(0.000 2,1.61)	极低
玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	OR = 0.58(0.33,1.02)	中		Taieb ^[13]	所有 OR = 0.60(0.09,2.56)	极低
	Tejada ^[17]	OR = 0.34(0.14,0.82)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	OR = 1.41(0.06,33.3)	低
	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16] OR = 0.73(0.41,1.31)	中		Taieb ^[12]	P300 mg 所有 OR = 0.24(0.02,2.13)	极低

注:075 mg/150 mg 代表奥司他韦用药剂量; P300 mg/600 mg 代表帕拉米韦用药剂量。

表 7 玛巴洛沙韦对比神经氨酸酶抑制剂/安慰剂在不良事件的 GRADE 证据质量分级结果

Table 7 GRADE evidence quality grading results of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitor/ placebos in adverse event

结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量	结局指标	第一作者	效应量(95%CI)	证据质量	
总 ADE				玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	OR=0.8(0.42,1.49)	低	
玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	OR=0.79(0.66,0.96)	高		Taieb ^[12]	P300 mg 所有 OR=0.96(0.59,1.59)	低	
	Liu ^[14]	RR=0.62(0.39,0.99)	中			P600 mg 高危 OR=10(0.59,5 000)	极低	
	Taieb ^[13]	OR=0.78(0.59,1.04)	低			P600 mg 所有 OR=0.71(0.44,1.15)	低	
	Taieb ^[12]	高危 OR=0.79(0.63,0.99)	中	玛巴洛沙韦/扎那米韦	Taieb ^[13]	OR=0.97(0.52,1.82)	低	
		所有 OR=0.81(0.68,0.96)	中		Taieb ^[12]	高危 OR=0.65(0.31,1.35)	低	
	Zhao ^[15]	OR=0.66(0.51,0.86)	中			所有 OR=0.8(0.52,1.23)	低	
玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	OR=0.82(0.69,0.98)	中	腹泻/与药物相关的腹泻				
	Liu ^[14]	075 mg RR=0.87(0.77,0.99)	中	玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	OR=0.80(0.50,1.28)	中	
		0150 mg RR=0.86(0.53,1.42)	极低		Taieb ^[13]	OR=1.10(0.46,2.63)	低	
	Taieb ^[13]	OR=0.89(0.68,1.18)	低		Tejada ^[17]	OR=0.76(0.48,1.19)	中	
	Taieb ^[12]	高危 OR=0.86(0.68,1.09)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	OR=1.09(0.68,1.73)	低	
		所有 OR=0.85(0.72,1.02)	低		Taieb ^[13]	OR=1.43(0.60,3.33)	低	
	Zhao ^[15]	OR=0.75(0.59,0.97)	中	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Taieb ^[13]	OR=1.96(0.64,5.88)	低	
玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Liu ^[14]	P300 mg RR=0.89(0.77,1.04)	低	恶心				
		P600 mg RR=0.87(0.75,1.01)	极低	玛巴洛沙韦/安慰剂	Kuo ^[16]	OR=0.73(0.43,1.23)	低	
	Taieb ^[13]	OR=0.98(0.67,1.43)	低		Liu ^[14]	RR=0.85(0.54,1.34)	低	
	Taieb ^[12]	P300 mg 所有 OR=0.96(0.7,1.32)	低	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	OR=0.52(0.32,0.83)	低	
		P600 mg 高危 OR=2.94(0.94,10)	低		Liu ^[14]	075 mg RR=0.47(0.30,0.72)	中	
		P600 mg 所有 OR=0.89(0.67,1.19)	低		O150 mg RR=0.40(0.24,0.67)	中		
玛巴洛沙韦/扎那米韦	Liu ^[14]	RR=0.96(0.80,1.14)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Liu ^[14]	P300 mg RR=0.83(0.36,1.95)	低	
	Taieb ^[13]	OR=0.99(0.70,1.39)	低			P600 mg RR=0.74(0.32,1.70)	极低	
	Taieb ^[12]	高危 OR=1.02(0.68,1.52)	低	玛巴洛沙韦/扎那米韦	Liu ^[14]	RR=1.56(0.64,3.7)	低	
		所有 OR=1.01(0.79,1.28)	低	呕吐/与药物相关的呕吐				
药物相关 ADE				玛巴洛沙韦/安慰剂	Liu ^[14]	RR=1.29(0.42,4.0)	中	
玛巴洛沙韦/安慰剂	Taieb ^[13]	OR=0.87(0.51,1.49)	低		Taieb ^[13]	OR=1.54(0.18,8.33)	低	
	Taieb ^[12]	高危 OR=0.66(0.43,0.998)	中	玛巴洛沙韦/奥司他韦	Kuo ^[16]	OR=0.47(0.22,1.04)	中	
		所有 OR=0.74(0.53,1.02)	低		Liu ^[14]	075 mg RR=0.69(0.23,2.11)	中	
	Tejada ^[17]	OR=0.74(0.53,1.04)	低			O150 mg RR=0.58(0.18,1.87)	中	
玛巴洛沙韦/奥司他韦	Taieb ^[13]	OR=0.52(0.31,0.84)	低		Taieb ^[13]	OR=0.41(0.05,2.08)	低	
	Taieb ^[12]	高危 OR=0.69(0.45,1.04)	低	玛巴洛沙韦/帕拉米韦	Liu ^[14]	P300 mg RR=2.17(0.47,10)	中	
		所有 OR=0.61(0.44,0.83)	中		Taieb ^[13]	OR=3.85(0.32,5.50)	低	
	Shiraishi ^[18]	OR=0.67(0.46,0.97)	低	玛巴洛沙韦/扎那米韦	Liu ^[14]	RR=1.19(0.26,5.56)	中	

注:075 mg/150 mg 代表奥司他韦用药剂量; P300 mg/600 mg 代表帕拉米韦用药剂量。

3 讨论

玛巴洛沙韦作为 RNA 聚合酶抑制剂, 目前在我国被批准用于≥5 岁儿童和成人流感患者, 该药

具有较好的依从性, 全程只需服药一次, 为抗流感病毒治疗提供了新的选择。但由于玛巴洛沙韦上市时间较短, 目前仅有其与安慰剂或奥司他韦直接比较的临床试验, 缺乏与其他神经氨酸酶抑制剂的对比结果, 因此有学者通过 Meta 分析/网状 Meta 分析

的方法进一步评价了玛巴洛沙韦与安慰剂/奥司他韦比较结果的证据等级,以及补充了玛巴洛沙韦与帕拉米韦和扎那米韦比较的循证证据,但结论的可信度易受纳入原始研究的质量、研究设计等因素的影响,能否足以支持临床医生的决策仍需要进一步的综合评估。

本研究结果显示,有效性方面,玛巴洛沙韦与奥司他韦、帕拉米韦在流感症状缓解时间上差异无统计学意义;而玛巴洛沙韦与与扎那米韦相比,Liu 等^[14]与 Taieb 等^[12-13]研究的结果矛盾。在用药后流感病毒滴度变化上,玛巴洛沙韦与奥司他韦、扎那米韦相比,可显著减少用药 24 h 和 48 h 后患者体内的病毒滴度水平;与帕拉米韦相比,Taieb 等^[12-13]研究结果显示,玛巴洛沙韦可显著减少用药 24 h 和 48 h 后的流感病毒滴度,而 Zhao 等^[15]研究结果显示两药间差异无统计学意义。在流感相关并发症方面,玛巴洛沙韦与奥司他韦和帕拉米韦相比差异无统计学意义,与扎那米韦相比并发症风险相当或更低。安全性方面,与奥司他韦相比,除高危人群外,玛巴洛沙韦在药物相关 ADE 发生风险更低,尤其在恶心方面;玛巴洛沙韦与帕拉米韦、扎那米韦相比,发生药物相关 ADE 的风险相当。目前拉尼米韦仅在日本上市,在美国及 10 个欧洲国家开展的二期临床试验^[19]结果显示,拉尼米韦与安慰剂相比未能显著缩短流感症状缓解时间,随后该临床试验被终止,该药在美国和欧洲国家的上市以失败告终,因此本研究剔除了玛巴洛沙韦与拉尼米韦的荟萃分析结果。

玛巴洛沙韦与扎那米韦治疗患者流感症状缓解时间间接比较,Liu 等^[14]与 Taieb 等^[12-13]研究结果矛盾,分析 3 项纳入文献研究的特点,可能原因为纳入的文献差异较大,如 Liu 等^[14]与 Taieb 等^[12-13]研究比较扎那米韦和安慰剂各纳入研究 7、8 和 9 篇,但仅有 4 篇相同文献,其中 Taieb 等^[12-13]研究纳入的 2 篇文献^[20-21]在 Liu 等^[14]研究中因较大的偏倚风险仅被定性描述而未被荟萃分析;与 Taieb 等^[12-13]研究不同,Liu 等^[14]研究还纳入了 2 项包括 5~12 岁儿童的研究^[22-23]。此外,Taieb 等^[12-13]两篇荟萃分析均未展示纳入研究的偏倚风险、发表偏倚等信息,不能排除是否因偏倚引起的结果不一致。因此,在流感症状缓解时间上,两药的结果应慎重参考,需要系统评价者进一步评估或纳入更多研究确证其优劣。

AMSTAR-2 方法学质量评价显示,本组纳入文

献的方法学质量普遍偏低,主要原因是关键条目的缺失,其中所有研究均未提供进入全文阅读阶段被排除文献的清单(条目 7),无法判断在纳入研究上是否存在偏倚风险;其次 5 篇文献均未讨论发表偏倚的可能性(条目 15),可能会高估玛巴洛沙韦的有效性;此外,未注册研究计划书、未对纳入文献进行风险偏倚评估及对纳入研究的偏倚风险进行解释或讨论的文献各占 2 篇,若忽视偏倚风险对结果的影响,可能会降低最终结论的可信度。以上因素在一定程度上降低了系统评价的严谨性及结论的客观性。

文献报告质量结果显示,7 篇纳入文献报告质量总体中等,其中 2 篇文献报告质量较好,5 篇文献报告有一定缺陷。其中在标题和引言方面,所有文献报告较完整;摘要方面,仅有 2 篇文献满足 PRISMA 声明所要求的结构式摘要,其余存在部分内容报告缺损;在方法学方面,仅有 2 篇未提及项目注册号,在数据变量报告上有 4 篇未具体描述,3 篇描述不完整,在单项研究偏倚、研究集的偏倚和其他分析上各有 3 篇文献未说明,其余方法报告上较完整;在结果方面,报告缺失主要在单项研究内部偏倚(4 篇)、各单项研究结果(3 篇)、研究集的偏倚(3 篇)和其他分析的结果(5 篇);在讨论和资助方面,所有研究均有报告,但存在一定缺陷。

GRADE 系统评价结果显示,纳入本研究的 199 个结局指标证据质量中除 4 个高级和 49 个中级外,其余 146 个指标均为低级或极低级,证据质量整体偏低。其中评为高级和中级质量的指标中主要是玛巴洛沙韦和安慰剂的对比(54.7%),其次是与奥司他韦的对比(35.8%),而与扎那米韦和帕拉米韦的对比仅占 9.4%,原因可能为系统评价纳入的原始研究中仅存在玛巴洛沙韦与安慰剂和奥司他韦的直接比较研究且纳入的 3 项全球多中心随机双盲对照临床试验研究^[3-5]证据质量较高,此外在玛巴洛沙韦与安慰剂和奥司他韦间接比较的研究数据补充后还可进一步提高证据质量等级,而玛巴洛沙韦与帕拉米韦和扎那米韦的对比仅有间接比较,证据质量等级容易因间接性、不可传递性和不精确性因素降级。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究仅纳入中英文文献,文献的全面性存在一定局限性;(2)文献质量评价由评价者主观评估,可能对结果的客观性产生一定影响;(3)Meta 分析或网状 Meta 分析纳入的原始研究结局指标存在差异,某些结局指标的

原始研究数量及样本量较小,导致结局指标的证据质量等级较低。

综上所述,玛巴洛沙韦治疗流感具有一定的优势:在缓解流感症状时间上,疗效不劣于神经氨酸酶抑制剂;在降低用药 24 h 及 48 h 后病毒滴度水平上,显著优于奥司他韦、扎那米韦,不劣于帕拉米韦;安全性方面,与奥司他韦相比,玛巴洛沙韦的药物相关 ADE 发生风险更低(尤其呕吐风险),而与帕拉米韦和扎那米韦风险相当。考虑到目前除玛巴洛沙韦对比奥司他韦/安慰剂的 Meta 分析/网状 Meta 分析再评价结果外证据质量普遍偏低,因此,由玛巴洛沙韦对比帕拉米韦和扎那米韦的再评价结果而获得的结论需谨慎参考。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 成人流行性感冒抗病毒治疗共识专家组. 成人流行性感冒抗病毒治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(11): 641–655.
Expert Group on Consensus for Antiviral Treatment of Influenza in Adults. Expert consensus on antiviral treatment of influenza in adults[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2022, 40(11): 641–655.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国急诊专科医联体, 等. 成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识(2022 版)[J]. 中国急救医学, 2022, 42(12): 1013–1026.
Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Association, China Emergency Specialist Medical Alliance, et al. Expert consensus on emergency diagnosis and treatment standards for influenza in adults (2022 Edition)[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2022, 42(12): 1013–1026.
- [3] Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents[J]. N Engl J Med, 2018, 379(10): 913–923.
- [4] Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: a randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2)[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(8): 700–705.
- [5] Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(10): 1204–1214.
- [6] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101–108.
Tao H, Yang LT, Ping A, et al. Interpretation of AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(1): 101–108.
- [7] Shea BJ, Reeves BC, 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.
- [8] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and Meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. PLoS Med, 2009, 6(7): e1000100.
- [9] Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network Meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(11): 777–784.
- [10] 陈耀龙, 孙凤, 杜亮. GRADE 在系统评价和实践指南中的应用[M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
Chen YL, Sun F, Du L. Application of GRADE to systematic reviews and practice guidelines[M]. 2nd ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2021.
- [11] Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Mustafa RA, et al. GRADE guidelines 33: addressing imprecision in a network meta-analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2021, 139: 49–56.
- [12] Taieb V, Ikeoka H, Wojciechowski P, et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients – a Bayesian network Meta-analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(2): 225–244.
- [13] Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, et al. A network Meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(8): 1355–1364.
- [14] Liu JW, Lin SH, Wang LC, et al. Comparison of antiviral agents for seasonal influenza outcomes in healthy adults and children: a systematic review and network Meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2119151.
- [15] Zhao YH, Huang GL, He WJ, et al. Efficacy and safety of single-dose antiviral drugs for influenza treatment: a systematic review and network Meta-analysis[J]. J Med Virol, 2022, 94(7): 3270–3302.
- [16] Kuo YC, Lai CC, Wang YH, et al. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(5): 865–875.
- [17] Tejada S, Tejo AM, Peña-López Y, et al. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in un-

- complicated influenza: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(7): 901–918.
- [18] Shiraishi C, Kato H, Hagihara M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil versus oseltamivir as the treatment for influenza virus infections: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Infect Chemother, 2024, 30(3): 242–249.
- [19] Biota Scientific Management. Efficacy and safety study of Laninamivir Octanoate TwinCaps® dry powder inhaler in adults with influenza (igloo)[EB/OL]. [2024-01-29]. <https://ctv.veeva.com/study/efficacy-and-safety-study-of-laninamivir-octanoate-twincaps-r-dry-powder-inhaler-in-adults-with-influ>.
- [20] Boivin G, Goyette N, Hardy I, et al. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults[J]. J Infect Dis, 2000, 181(4): 1471–1474.
- [21] Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. GG167 Group [J]. Antivir Ther, 1999, 4(2): 61–68.
- [22] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343(18): 1282–1289.
- [23] Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(5): 410–417.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:王瑞丽,陶兴茹,海莉丽.玛巴洛沙韦治疗流行性感冒的系统评价再评价[J].中国感染控制杂志,2025,24(7):912–922. DOI:10.12138/j.issn.1671–9638.20256497.

Cite this article as: WANG Ruili, TAO Xingru, HAI Lili. Baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a re-assessment of systematic review[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(7): 912–922. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20256497.