

· 研究报告 ·

多奈哌齐联合美金刚治疗阿尔茨海默病的有效性及其安全性系统评价

万素馨¹, 向毅¹, 罗亚玲² (1. 重庆三峡中心医院, 重庆 404000; 2. 重庆医科大学医学信息学院数学教研室, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 采用系统评价的方法评估多奈哌齐联合美金刚治疗阿尔茨海默病(AD)的有效性和安全性, 为临床用药提供参考。**方法** 全面检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献等数据库, 收集2014—2016年的相关文献, 按纳入和排除标准进行文献筛选, 采用Jadad量表进行质量评价, 并用RevMan5.3软件进行数据处理。**结果** 18篇文献纳入本系统评价, 均为随机对照研究, 样本量1796例(研究组900例, 对照组896例)。研究组的简易精神状态量表(MMSE)、神经精神问卷(NPI)、痴呆病理行为评定量表(BEHAVE-AD)评价结果优于对照组, 而日常生活功能量表(ADL)和阿尔茨海默病评价量表认知部分(ADAS-Cog)方面与对照组没有显著差异。**结论** 研究组患者的精神状态、病理行为等方面有明显改善, 治疗效果优于对照组。在临床应用中, 应根据不同患者的具体病情来考虑用药方案。

[关键词] 多奈哌齐; 美金刚; 阿尔茨海默病; 系统评价

[中图分类号] R971+.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0260-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.015

The efficacy and safety evaluation of donepezil combined with memantine for the treatment of Alzheimer's disease

WAN Suxin¹, XIANG Yi¹, LUO Yaling² (1. Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000 China; 2. Department of Mathematics, School of Medical Information, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016 China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of donepezil combined with memantine in the treatment of Alzheimer's disease and provide a guidance for the proper clinical use of those medications. **Methods** The literatures published from 2014 to 2016 in CNKI/VIP/WanFang Med-online/CBM and other databases were collected. Screening and quality evaluation were carried out with include and exclude standard. The software RevMan 5.3 was used for data analysis. **Results** Eighteen studies included are randomized controlled trials with 900 cases in study group and 896 cases in control group. The combined results showed that MMSE, NPI and BEHAVE-AD of the combination therapy were superior to those of monotherapy group. There is no significant difference in ADL and ADAS-Cog. **Conclusion** The combination therapy was better than monotherapy both in mental state and pathological behavior. The clinical application of those medications should be based on the specific conditions of individual patient.

[Key words] donepezil; memantine; Alzheimer's disease; systematic review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见于老年人的慢性进行性中枢神经系统变性疾病。随着我国人口的老齡化, AD的发病率呈逐年上升趋势。然而其病因及发病机制尚不明确, 给治疗和预防带来了极大的困难。因此, 探讨有效的单药治疗或联合治疗方案已成为神经病学和药学领域的重要研究课题之一。目前AD的治疗目标主要是控制症状、延缓病情的发展。其治疗药物主要有乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸

(NMDA)受体拮抗剂, 分别对早期轻、中度和中、重度的AD患者疗效较好, 常用药物为盐酸多奈哌齐片和盐酸美金刚片。多奈哌齐(DPZ)已广泛用于临床治疗, 是治疗AD的经典药物。美金刚在我国应用较晚, 多项研究表明美金刚对中-重度AD患者的认知和行为改善有积极的治疗作用, 且患者有良好的耐受性^[1]。部分研究认为联合治疗方案比单药治疗疗效更好, 也有研究认为多奈哌齐和美金刚的联合使用是否有互补和协同作用仍有待进一步研究^[2]。

简易精神状态量表(MMSE)用于筛查老年期痴呆, 能全面、准确、迅速地反映被试者智力状态及认知功能缺损程度。总分30分, <27分即有认知

[基金项目] 中国社会科学基金(15BGL191)

[作者简介] 万素馨, 药师, 研究方向: 循证医学, Email: wansuxin@foxmail.com

[通讯作者] 罗亚玲, 教授, Email: 315093932@qq.com

功能障碍,0~9分为重度认知功能缺损。日常生活能力量表(ADL)用来评测患者的日常生活能力,包括两部分:一是躯体生活自理量表,共6项,二是工具性日常生活能力量表,共8项。<16分为完全正常,分数越高表明疾病严重程度越高,最高64分。神经精神问卷(NPI)根据护理者对患者行为的看待和感受到的相应苦恼来评估12项神经精神障碍,评分范围为0~144分,0分代表最好。阿尔茨海默病评价量表认知部分(ADAS-Cog)可评定AD特征性的认知和非认知行为症状的严重程度及治疗中的变化,已成为国内外评价AD治疗药物改善认知功能的预后指标。痴呆病理行为评定量表(BEHAVE-AD)包括症状评定和总体评定两部分,该量表能比较全面、有效地评定痴呆患者的行为和精神症状,目前在国际上已被广泛采用。

本研究通过对近年来的相关资料进行系统评价,拟对比多奈哌齐联合美金刚治疗AD的有效性和安全性,为AD患者的优化治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①研究设计:研究多奈哌齐联合美金刚治疗AD临床疗效的随机对照试验(RCT);②研究对象:AD患者,年龄60~90岁;③干预措施:研究组给予多奈哌齐联合美金刚,对照组给予多奈哌齐;④结局指标:MMSE评分、ADL评分、ADAS-Cog评分、NPI评分、BEHAVE-AD评分。

排除标准:①非近3年发表的文献;②重复文献;③未充分提供原始数据的文献;④样本量<10例的文献;⑤只有摘要而缺少全文的文献;⑥综述类文献。

1.2 检索策略

以“盐酸多奈哌齐 and 盐酸美金刚 and 阿尔兹海默症/老年痴呆症”等关键词进行检索,检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(SinoMed)。同时以自由词和主题词的方式进行检索,扩大检索范围的同时追溯纳入研究的参考文献等。检索时限为2014—2016年。

1.3 资料提取与质量评价

资料提取:由2名研究者分别独立进行,再进行交叉校对。提取的研究内容主要包括:作者、发表年份、杂志名称、各组样本量、各组干预方式、随访时间、结局指标等。

质量评价:由2名研究员单独进行文献筛选、资料提取,并按改良的Jadad量表进行质量评价。同一条目的研究结果评价分为“低偏倚”、“不清楚”、“高偏倚”,总分7分,评价为1~3分的判为低质量,4~7分为高质量。Jadad量表的评价条目为:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、结果测量者是否采用盲法;④有无失访或退出。

1.4 统计学方法

用RevMan 5.3统计软件对数据进行定量合并,并对纳入研究作异质性分析。若 $P>0.1$, $I^2<50\%$,则采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。计数资料采用比值比(OR),计量资料采用加权均数差(WMD),置信区间(CI)为95%。对具有异质性的研究作亚组分析,同时采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索流程图

经过全面的文献检索和严格的文献筛选,最终纳入本研究的文献共18篇,均为RCT研究(图1)。

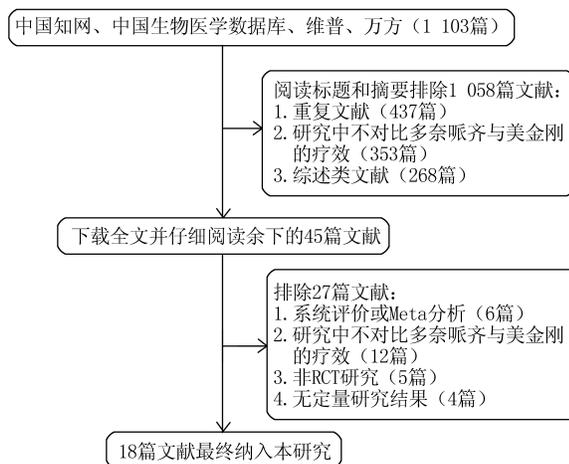


图1 文献检索流程图

2.2 纳入研究文献的基本情况

本研究所纳入的18篇文献的基本资料如表1所示,分别发表在16本杂志上,各研究都详细描述了样本量、年龄、治疗方法和剂量、观察周期和结局指标等,且各研究样本间基线差异不显著,Jadad评分尚可。

2.3 MMSE评分比较

18项研究报告了MMSE评分结果^[3-20],研究样本量共1796例,试验组900例和对照组896例。异质性检验结果显示各研究间存在异质性($P<$

0.1, $I^2 > 50%$), 根据研究组多奈哌齐的剂量不同对 MMSE 评分结果进行亚组分析, 分为多奈哌齐 5~20 mg 和 5~10 mg 两组。采用随机效应模型进行合并, 合并结果: MD=2.17, 95% CI(1.06, 3.28) 与无效线不相交, 表明多奈哌齐联合美金刚的治疗效

果优于单用多奈哌齐。各亚组分析的 I^2 分别为 85%、92%, 说明两个亚组均存在异质性, 两亚组合并后 I^2 为 89%, 提示进行亚组分析可减少因研究组多奈哌齐的剂量不同而造成的异质性。详见图 2 所示。

表 1 纳入研究的一般情况及质量评价

作者及发表年份	研究组		对照组		用药时间 (周)	Jadad 评分
	例数	剂量(DPZ+memantine)	例数	剂量(DPZ)		
李 晴 2016 ^[16]	20	5 mg/d+5~20 mg/d	20	5~10 mg/d	24	4
李 瑞 2016 ^[15]	24	5~10 mg/d+5~20 mg/d	24	5~10 mg/d	36	3
焦迎宾 2016 ^[17]	36	5~10 mg/d+5~20 mg/d	36	5~10 mg/d	24	3
孙红生 2015 ^[11]	107	5~10 mg/d+5~20 mg/d	107	5~10 mg/d	—	3
霍江涛 2015 ^[19]	56	2.5 mg/d+5~20 mg/d	56	5~20 mg/d	24	3
彭 乐 2015 ^[13]	35	5 mg/d+5~20 mg/d	35	5 mg/d	52	3
王 雪 2015 ^[9]	39	5 mg/d+5~20 mg/d	39	5 mg/d	24	3
邵红艳 2015 ^[12]	62	5 mg/d+20 mg/d	62	5 mg/d	16	3
张大为 2016 ^[5]	51	10 mg/d+10 mg/d	51	10 mg/d	24	3
魏 炯 2016 ^[8]	35	2.5 mg/d+10 mg/d	35	5 mg/d	16	3
岳莉莉 2015 ^[6]	24	5~10 mg/d+5~10 mg/d	24	5~10 mg/d	12	4
俞厚明 2015 ^[7]	68	2.5~10 mg/d+5~10 mg/d	68	2.5~10 mg/d	4	3
冯荣芳 2016 ^[20]	—	5 mg/d+10 mg/d	—	5 mg/d	16	3
张晓燕 2015 ^[3]	58	5~10 mg/d+5~10 mg/d	58	5~10 mg/d	24	3
蒋志宏 2016 ^[18]	49	5~10 mg/d+5~10 mg/d	49	5~10 mg/d	24	3
张 申 2016 ^[4]	126	5 mg/d+5~10 mg/d	126	5~10 mg/d	8	3
糜 屈 2014 ^[14]	42	5~10 mg/d+5~10 mg/d	42	5~10 mg/d	24	3
谭 红 2016 ^[10]	52	5 mg/d+5 mg/d	52	5 mg/d	20	3

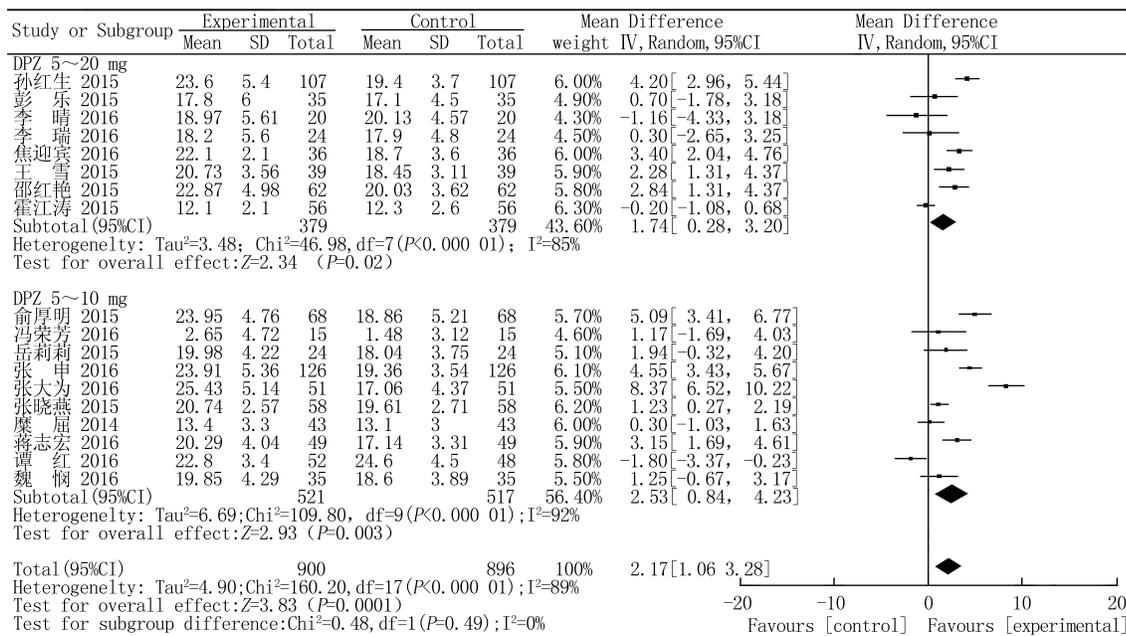


图 2 研究组与对照组的 MMSE 评分合并结果比较

2.4 ADL 评分比较

16 项研究报告了 ADL 评分结果^[3,5-10,12-20], 研究样本量共 1 330 例, 试验组 667 例、对照组 663

例。异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ($P < 0.1, I^2 > 50%$), 根据研究组多奈哌齐的剂量不同, 对 ADL 评分结果进行亚组分析, 分为多奈哌齐

5~20 mg和5~10 mg 两组。采用随机效应模型进行合并,合并的 MD = -0.51, 95% CI (-3.37, 2.36)与无效线相交,同时两组合并后的 P = 0.73 (>0.5),表明多奈哌齐联合美金刚与多奈哌齐单药治疗后的 ADL 评分对比无差异,如图 3 所示。

2.5 NPI 评分比较

9 项研究报告了 NPI 评分结果^[3,5-10,12-20],研究样本

量共 770 例,试验组 385 例、对照组 385 例。异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ($P < 0.1, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行合并。根据研究组多奈哌齐的剂量不同,分为多奈哌齐 5~20 mg 和 5~10 mg 两组作亚组分析。合并结果: MD = -2.89, 95% CI (-5.40, -0.38)与无效线不相交,同时 $P = 0.02$,表明研究组治疗后的 NPI 评分优于对照组,如图 4 所示。

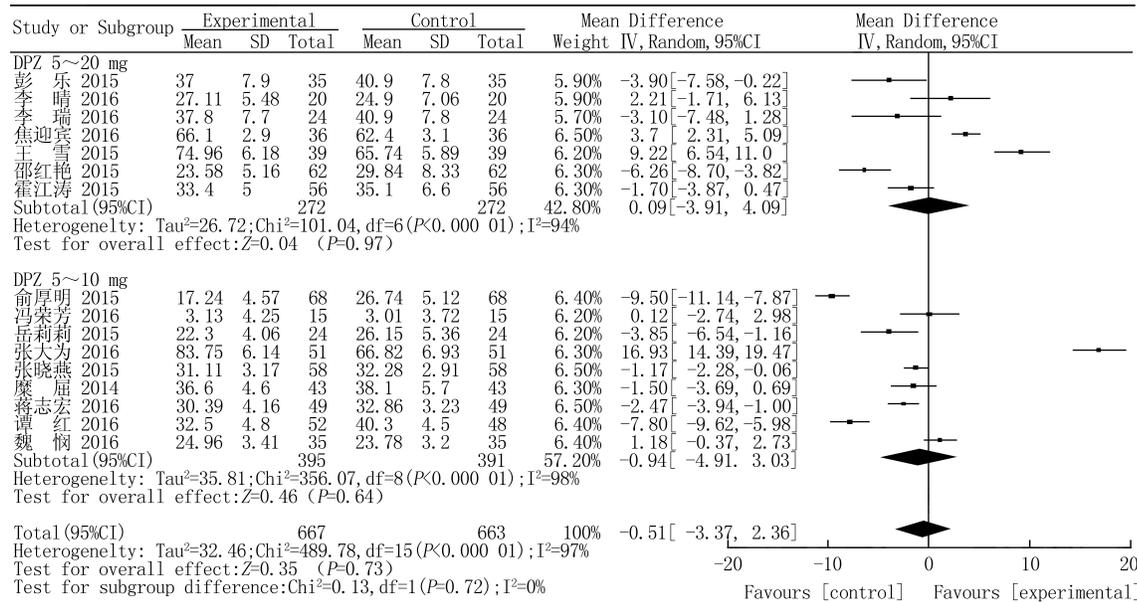


图 3 研究组与对照组的 ADL 评分合并结果比较

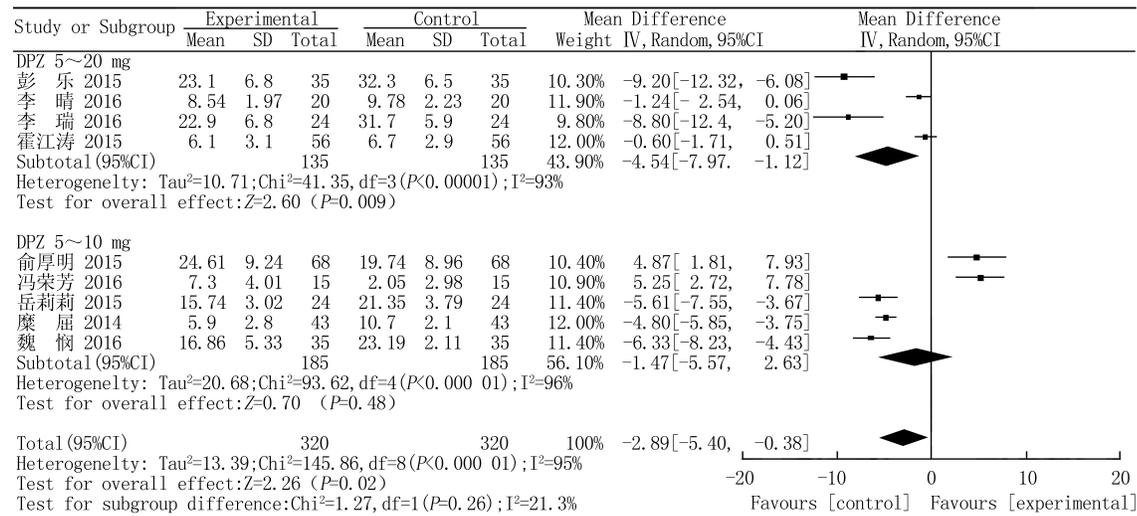


图 4 研究组与对照组的 NPI 评分合并结果比较

2.6 ADAS-Cog 评分比较

11 项研究^[3,6,8,9,13-17,19,20]报告了 ADAS-Cog 评分结果,研究样本量共 770 例,试验组 385 例、对照组 385 例。异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ($P < 0.1, I^2 > 50\%$),根据研究组多奈哌齐的剂量不同,分为多奈哌齐 5~20 mg 和 5~10 mg 两组对

ADAS-Cog 评分作亚组分析。采用随机效应模型进行合并,合并结果: MD = -0.26, 95% CI (-3.43, 2.92)与无效线相交,表明多奈哌齐联合美金刚与多奈哌齐单药治疗后的 ADAS-Cog 评分对比无差异,如图 5 所示。

2.7 BEHAVE-AD 评分比较

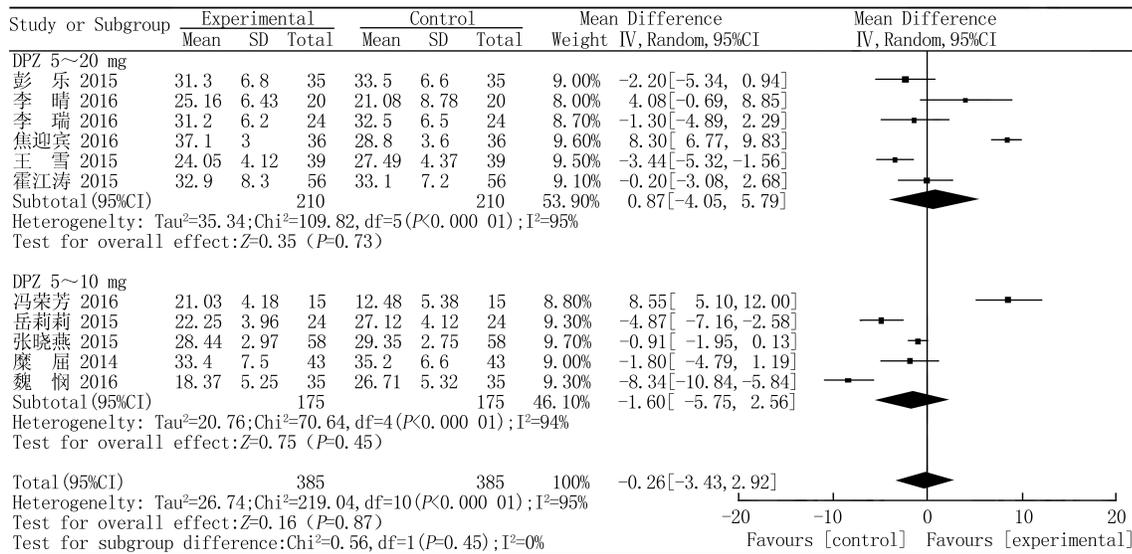


图 5 研究组与对照组的 ADAS-Cog 评分合并结果比较

4 项研究^[4,6,11,18]报告了 BEHAVE-AD 评分结果,研究样本量共 612 例,试验组 306 例、对照组 306 例。异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行合并。合并结果: MD = -2.89, 95% CI (-5.40, -0.38)与无效线不相交, $P = 0.000 2$

(< 0.5),表明研究组治疗后的 BEHAVE-AD 评分优于对照组,如图 6 所示。

2.8 发表偏倚分析

发表偏倚风险评估图分别为 MMSE、ADL、ADAS-Cog、NPI、BEHAVE-AD 评价体系所生成,从图 7 中可以看出,所有的点均成对称性分布,说明

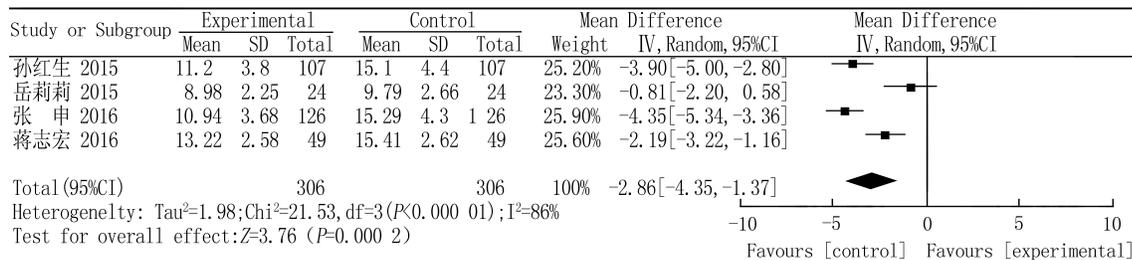


图 6 研究组与对照组的 BEHAVE-AD 评分合并结果比较

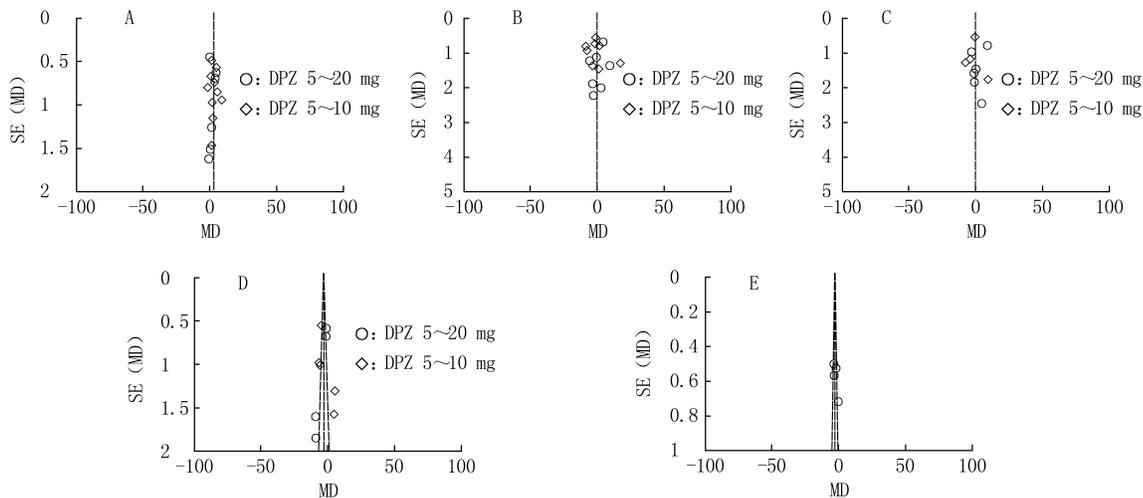


图 7 5 种评价指标的漏斗图

A .MMSE ;B . ADL ;C .ADAS-Cog ;D .NPI ;E .BEHAVE-AD

[13] Kasparaviciene G, Savickas A, Kalveniene Z, *et al.* Evaluation of beeswax influence on physical properties of lipstick using instrumental and sensory methods [J]. *eCAM*, 2016,

2016;3816460.

[收稿日期] 2017-07-09 [修回日期] 2018-01-19

[本文编辑] 陈盛新

(上接第264页)

本研究纳入文献的发表偏倚风险很低,具有较好的同质性。

3 讨论

目前AD仍是一种不可逆转的老年性痴呆疾病,其病程长、致死率高且治疗难度大,常用的药物只能延缓病程,提高患者的生活质量。本研究采用系统评价的方法对多奈哌齐联合美金刚与单用多奈哌齐治疗AD的有效性和安全性进行研究,主要从以下5个方面进行疗效的对比分析:MMSE、ADL、ADAS-Cog、NPI、BEHAVE-AD。

本次研究的结果显示,在AD的疗效方面,研究组在MMSE、NPI、BEHAVE-AD方面优于对照组,而在ADL、ADAS-Cog方面与对照组无显著差异。研究组的治疗效果优于对照组的原因可能是:多奈哌齐是一种可逆性的ACEI类抑制剂,美金刚为NMDA受体拮抗药,两者联合用于AD患者时有一定的协同作用。美金刚可增加多奈哌齐对胆碱神经递质的影响,使海马和大脑皮质增加乙酰胆碱的释放,从而改善患者的认知能力,显著提高疗效。同时联合用药组可提高患者的生活能力、改善其精神状态。

总体而言,多奈哌齐联合美金刚在改善患者的精神和认知状况等方面存在明显优势,值得推广。在实际的临床应用中,应根据不同患者的不同情况来考虑联合用药还是单药治疗。所纳入的18篇研究均为RCT,各研究的方法学质量评价较好,偏倚风险也较低,且有详细的病例分配和评分结果描述。同时各研究对5个量表的评价结果相对一致,使得本研究结果具有较高的可靠性。今后需进一步开展多中心、大样本、方法学质量更高的RCT研究,以增加样本量,降低异质性,使研究结果更具可靠性。

【参考文献】

[1] Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(5): 537-545.
[2] 王戈. 盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病精神行为障碍的Meta分析[D]. 青岛:山东大学, 2016.

[3] 张晓燕. 探讨乙酰胆碱酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆(AD)患者的临床疗效[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(11):92-93.
[4] 张申. 联用盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的效果评价[J]. *当代医药论丛*, 2016(12):178-179.
[5] 张大为. 胆碱酯酶抑制剂三联疗法用于血管性痴呆治疗的回顾性分析[J]. *社区医学杂志*, 2016, 14(13):50-51.
[6] 岳莉莉, 左文秀, 汪辉耀, 等. 盐酸多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知及生活能力改善的研究[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(10):1020-1022.
[7] 俞厚明, 俞一超, 张小平. 小剂量多奈哌齐与美金刚合用治疗阿尔茨海默病的有效性及其安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17):4848-4850.
[8] 魏炯. 多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知功能与行为能力的作用及其安全性[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2016, 37(3):461-463.
[9] 王雪. 多奈哌齐联合盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(14):138-139.
[10] 谭红. 美金刚与多奈哌齐联合应用治疗高龄阿尔茨海默病52例临床疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(5):105-106.
[11] 孙红生, 任邵新, 丛向阳. 盐酸多奈哌齐联合盐酸美金刚对改善阿尔茨海默病认知功能和行为的作用[J]. *中国基层医药*, 2015(10):1534-1539.
[12] 邵红艳. 盐酸美金刚对老年痴呆患者认知功能及行为异常的效果分析[J]. *中国药业*, 2015, 24(10):49-51.
[13] 彭乐, 陈发秀. 美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的临床研究[J]. *中国老年保健医学*, 2015, 13(2):75-77.
[14] 糜屈. 盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗中、重度阿尔茨海默病的临床研究[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(18):42-44.
[15] 李瑞. 多奈哌齐联合美金刚治疗中重度老年阿尔茨海默病的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(15):115-116.
[16] 李晴, 秦琴保, 于小琪. 多奈哌齐联合美金刚治疗40例阿尔茨海默病高龄患者的临床效果观察[J]. *现代医院*, 2016, 16(6):812-814.
[17] 焦迎宾. 盐酸多奈哌齐与盐酸美金刚联合治疗阿尔茨海默病患者的临床疗效[J]. *中国药物经济学*, 2016(12):73-74.
[18] 蒋志宏, 蔡鸣, 谷新医, 等. 美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效研究[J]. *中国药业*, 2016, 25(14):55-58.
[19] 霍江涛, 张小乔, 严洁. 美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的效果观察[J]. *中国综合临床*, 2015, 31(11):969-971.
[20] 冯荣芳, 王建华, 吕佩源, 等. 小剂量多奈哌齐联合美金刚治疗老年性痴呆的疗效及其安全性[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2010, 18(6):425-428.

[收稿日期] 2017-07-27 [修回日期] 2018-02-10

[本文编辑] 李睿旻