

复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的 Meta 分析

杜彪¹, 范小冬², 张春燕², 孔文强³, 杜扬⁴, 周春阳^{2*}

1. 重庆三峡中心医院 药学部, 重庆 404000

2. 川北医学院 药学院, 四川 南充 637000

3. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000

4. 四川大学华西医院 心理卫生中心, 四川 成都 610041

摘要: 目的 系统评价复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效与安全性。方法 计算机检索 PubMed、维普中文数据库 (VIP)、中国知网 (CNKI)、万方医学网及中国生物医学文献数据库 (CBM), 收集复方海蛇胶囊联合多奈哌齐 (试验组) 对比单用多奈哌齐 (对照组) 治疗阿尔茨海默病的随机对照研究 (RCT), 检索时限 2000 年 1 月—2017 年 2 月。筛选文献、提取数据并对纳入 RCT 进行方法学质量评价, 采用 RevMan 5.0 软件对各效应指标进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 篇 RCT, 合计 605 例患者。Meta 分析结果显示: 试验组在简易智能精神状态量表评分 [$P < 0.001$, MD=2.69, 95% CI=(1.46, 3.92)]、认知初级量表评分 [$P < 0.001$, MD=-4.54, 95% CI(-5.64, -3.43)] 和日常生活能力量表评分 [$P < 0.001$, MD=-3.60, 95% CI(-4.53, -2.66)] 方面与对照组比较, 差异有统计学意义; 试验组与对照组不良反应发生率相当 [$P=0.94$, OR=1.02, 95% CI(0.63, 1.66)], 差异无统计学意义。结论 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效优于单用多奈哌齐, 且联用未导致不良反应增加。

关键词: 复方海蛇胶囊; 多奈哌齐; 阿尔茨海默病; Meta 分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)07-0987-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.023

Meta-analysis on Reinhartdt and Sea Capsule combined with Donepezil in treatment of Alzheimer's disease

DU Biao¹, FAN Xiao-dong², ZHANG Chun-yan², KONG Wen-qiang³, DU Yang⁴, ZHOU Chun-yang²

1. Department of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

2. School of Pharmacy, North Sichuan Medical Collage, NanChong 637000, China

3. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

4. Institute of Mental Health, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Reinhartdt and Sea Capsule (RSC) combined with donepezil (experimental group) compared with donepezil (control group) in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** The randomized controlled trials (RCT) of reinhartdt and sea capsule combine with donepezil in treatment of Alzheimer's disease were searched from Pubmed, VIP, CNKI, CBM, and Wangfang database by computer. Deadline from January 2000 to February 2017. References of included studies were also retrieved, extracted data, and assessed the methodological quality. Then, Meta-analysis was performed using RevMan 5.0 software. **Results** A total of eight RCTs were included, including 605 patients with insomnia. Meta-analysis results showed that compared with control group, experimental group MMSE score [$P < 0.001$, MD=2.69, 95% CI(1.46, 3.92)], ADAS-Cog score [$P < 0.001$, MD=-4.54, 95% CI(-5.64, -3.43)] and ADL score [$P < 0.001$, MD=-3.60, 95% CI(-4.53, -2.66)], the difference was statistical; There was no significant difference between two group in the incidences of adverse effect [$P=0.94$, OR=1.02, 95% CI(0.63, 1.66)]. **Conclusion** RSC combined with donepezil showed better efficacy for Alzheimer's disease, yet without increasing adverse effect rate as compared with donepezil alone.

Key words: Reinhartdt and Sea Capsule; donepezil; Alzheimer's disease; Meta-analysis

收稿日期: 2017-04-23

作者简介: 杜彪 (1967—), 主任药师, 硕士生导师, 研究方向主要为循证药学。Tel: (023) 58103184 E-mail: dubiao1967@aliyun.com

通信作者 周春阳 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向主要为药理学。Tel: (0817) 2242761 E-mail: 765551015@qq.com

阿尔茨海默病(AD)亦称老年性痴呆,是中枢神经系统一种常见的渐进性大脑退行性疾病,临床主要表现为认知功能障碍、语言功能缺失、视觉功能减退以及日常生活能力下降等,严重影响老年人身体健康和^[1]生活质量。多奈哌齐可特异性地抑制中枢神经系统内乙酰胆碱酯酶水解为乙酰胆碱,从而升高受体部位乙酰胆碱的含量,达到改善阿尔茨海默病患者的认知功能的目的^[2]。复方海蛇胶囊(Reinhardtand Sea Capsule, RSC)是以海蛇、海参、远志、石菖蒲等为主要成分制成的脑神经系统治疗药物,对老年人记忆力和生活能力有一定的改善作用^[3]。中西医结合能兼顾中药和西药的优点,具有良好的协同治疗作用。本文用 Meta 分析的方法,系统评价复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗 AD 的疗效与安全性,为其临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗治疗阿尔茨海默病的临床随机对照试验(RCT),且一般资料齐全,组间均衡有可比性。

1.1.2 研究对象 符合中国精神疾病分类与诊断标准第3版(CCMD-3)阿尔茨海默病的诊断标准^[4],患者年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组与对照组均服用盐酸多奈哌齐 5~10 mg, 1次/d;试验组在此基础上加用复方海蛇胶囊, 3粒/次, 3次/d。

1.1.4 结局指标 疗效指标:简易智能精神状态量表(MMSE)^[5]评分,认知初级量表(ADAS-Cog)^[6]评分,日常生活能力量表(ADL)^[7]评分;安全性指标:不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表文献;②回顾性研究;③结局指标判定标准不明确或无法获得具体数据的研究;④诊断标准不明确;⑤具严重器质性疾病或药物滥用史患者。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、维普中文数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、万方医学网及中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限为2000年1月—2017年2月。中文主题词:复方海蛇胶囊、多奈哌齐、阿尔茨海默病、随机对照研究等;英文主题词:Reinhardt and Sea Capsule、Donepezil、Alzheimer's disease、Randomized controlled trial (or RCT);检索时采用主题词与自由词相结合的方法。手工检索

部分精神医学专业杂志,查询相关的最新文献,并在参考文献中追踪检索相关文献。

1.3 数据提取与质量评价

1.3.1 数据提取 由2名研究人员对最终纳入的文献独立进行资料提取及方法学质量评价,并进行交叉核对检验,如遇分歧则由第3名研究人员协助解决。

1.3.2 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价手册中偏倚风险评估工具^[8]和 Jadad 评分量表^[9]进行文献质量评价:①研究的随机方法是否恰当;②是否做到分配隐藏、方法是否合理;③是否对受试者和实验人员实施盲法,具体施盲过程是否合理;④有无退出或失访,是否做了详尽的描述及意向性(ITT)分析。具体方法:随机(描述随机为1分,描述了具体随机方法加1分),双盲(叙述了双盲为1分,描述了具体盲法措施加1分),退出或病例失访(若描述了失访及具体失访原因为1分)。总分为5分,3~5分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。计量资料(MMSE 评分、ADAS-Cog 评分及 ADL 评分)采用均数差(MD)及其 95%可信区间(95%CI),计数资料(不良反应发生率)采用比值比(OR)及其 95%可信区间(95%CI)反映其效应量。采用 Q 检验对纳入的研究进行异质性检验,当各研究结果间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2<50%$)时,采用固定效应模型进行统计分析;当各研究间存在统计学异质性($P\leq 0.05$, $I^2\geq 50%$)时,则分析其异质性来源,对可能产生异质性的因素行亚组分析,若研究结果存在统计学异质性而找寻不到其临床异质性,则采用随机效应模型进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索文献 126 篇,用 Endnote 软件去重 65 篇。然后严格按照纳入与排出标准逐层筛选,最终纳入 8 篇文献^[10-17]。

2.2 文献基本特征与质量评价

纳入 8 篇研究^[10-17]均为近十年中文文献,共涉及 605 例患者,其中试验组 300 例,对照组 305 例。各项研究一般资料齐全,性别比例、年龄、病程等基线水平均衡有可比性。纳入研究均为随机对照试验,4 篇文献^[10, 12-14]描述了具体随机方法;全部文献均未提及分配隐藏和盲法;仅有 1 篇^[14]提及失访

或退出的病例。对纳入的文献采用 Jadad 评分量表进行文献质量评分,1 篇为 3 分^[14],4 篇为 2 分^[10-13],3 篇为 1 分^[15-17]。本次研究纳入的文献质量普遍偏低,见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 MMSE 评分 7 个 RCT^[10-12, 14-17]提及 MMSE 评分指标,合计 476 例患者,其中试验组 238 例,对照组 238 例。异质性检验结果 $P < 0.001$, $I^2 = 79\%$,表明本次纳入文献存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示:试验组治疗周期末 MMSE 评分高于对照组 [$P < 0.001$, $MD = 2.69$, $95\% CI (1.46, 3.92)$], 差异有统计学

意义。见图 1。

2.3.2 ADAS-Cog 评分 3 个 RCT^[10, 15, 17]提及 ADAS-cog 评分指标,合计 171 例患者,其中试验组 88 例,对照组 83 例。异质性检验结果 $P = 0.21$, $I^2 = 35\%$,表明纳入文献间同质性尚可,采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示:试验组治疗周期末 ADAS-Cog 评分低于对照组 [$P < 0.001$, $MD = -4.54$, $95\% CI (-5.64, -3.43)$], 差异有统计学意义。见图 2。

2.3.3 ADL 评分 5 个 RCT^[10, 14-17]提及 ADL 评分,合计 316 例患者,其中试验组 160 例,对照组 156 例。异质性检验结果 $P = 0.10$, $I^2 = 48\%$,表明纳入文

表 1 纳入文献特征及质量评价

Table 1 Characteristics of literatures and results of quality assessment

纳入研究	组别	n/例	性别/例		年龄/岁	疗程/月	干预措施	具体随机方法	失访/退出	评分/分
			男	女						
朱黎 ^[10]	试验	30	16	14	65.8±6.2	3	RSC+多奈哌齐	就诊顺序	未提及	2
	2016 对照	30	15	15	66.2±4.6	3	多奈哌齐	就诊顺序	未提及	2
刘文广 ^[11]	试验	36	14	22	77.2±4.7	6	RSC+多奈哌齐	无	提及	2
	2016 对照	30	16	24	76.4±4.9	6	多奈哌齐	无	提及	2
蔡巧乐 ^[12]	试验	42	30	12	59.5±1.0	3	RSC+多奈哌齐	随机数字表	未提及	2
	2015 对照	42	27	25	61.0±1.0	3	多奈哌齐	随机数字表	未提及	2
郭忠伟 ^[13]	试验	62	30	32	76.9±2.0	3	RSC+多奈哌齐	随机数字表	未提及	2
	2013 对照	65	30	35	75.1±3.0	3	多奈哌齐	随机数字表	未提及	2
支胜利 ^[14]	试验	30	15	15	70.0±2.9	3	RSC+多奈哌齐	就诊顺序	提及	3
	2013 对照	30	16	14	70.1±2.6	3	多奈哌齐	无	未提及	1
孔佳 ^[15]	试验	34	15	19	71.8±8.5	6	RSC+多奈哌齐	无	未提及	1
	2012 对照	32	14	18	70.5±8.2	6	多奈哌齐	无	未提及	1
倪建良 ^[16]	试验	42	18	24	73.9±7.6	3	RSC+多奈哌齐	无	未提及	1
	2010 对照	43	19	24	74.2±8.1	3	多奈哌齐	无	未提及	1
周智林 ^[17]	试验	24	10	14	75.4	3	RSC+多奈哌齐	无	未提及	1
	2007 对照	21	12	9	74.8	3	多奈哌齐	无	未提及	1

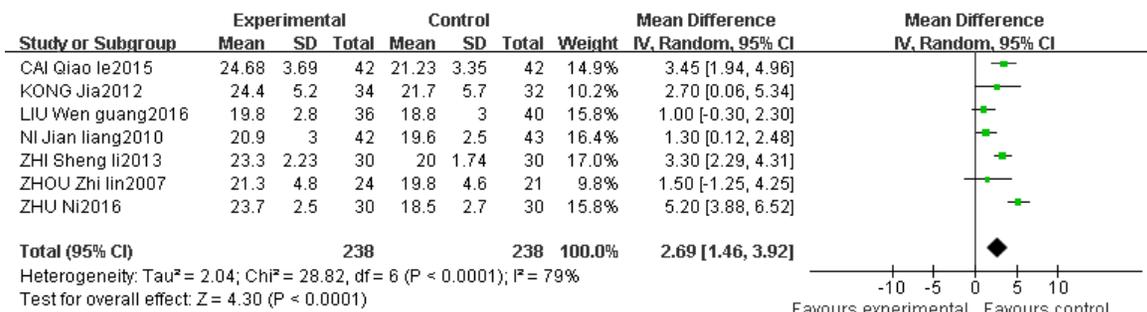


图 1 MMSE 评分 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta analysis of forest plot for MMSE score

献间同质性尚可，采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示：试验组治疗周期末 ADL 评分低于对照组 [$P < 0.001$, MD = -3.60, 95% CI (-4.53, -2.66)]，差异有统计学意义。见图 3。2.3.4 安全性比较 8 个 RCT^[5-12]提及不良反应情况，合计 605 例患者，其中试验组 300 例，对照组 305 例。异质性检验结果 $P = 0.62$, $I^2 = 0\%$ ，表明纳入文献间无异质性，采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示：试验组治疗阿尔茨海默病的不良反应发生率与对照组相当 [$P = 0.94$, OR = 1.02, 95% CI (0.63, 1.66)]，差异有统计学意义。见图 4。

2.4 敏感性与发表偏倚分析

将各权重比例差异较大的 RCT 剔除后再行

Meta 分析，各项研究指标的结果均无明显变化，表明本研究中各效应量的 Meta 分析结果较为稳定可信。本次发表偏倚的漏斗图是基于 MMSE 评分和不良反应数据结果所绘制的，部分散点分布于漏斗图外，沿中心线不完全对称，提示本次纳入分析的文献可能存在一定的发表偏倚。见图 5、6。

3 讨论

我国正步入老龄化社会，AD 的患病人数也逐年上升。流行病学调查发现，1990 年，我国 AD 患者为 193 万；2000 年 AD 患者为 371 万；2010 年，上升至 569 万，AD 已经成为一个重要的医学和社会问题^[18]。乙酰胆碱脂酶抑制剂 (AChEI) 是目前临床治疗 AD 的一线药物，通过提高突触间隙乙酰

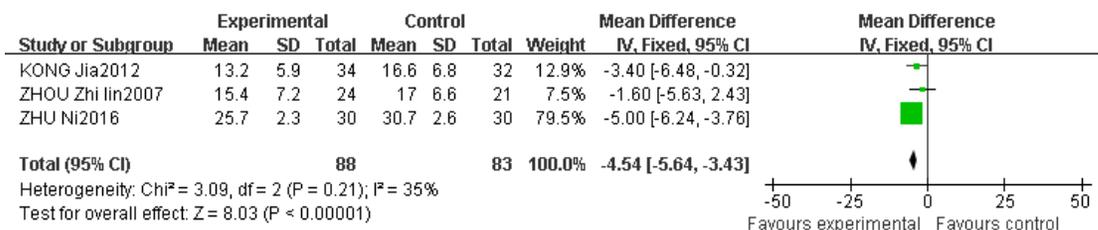


图 2 ADAS-Cog 评分 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta analysis of forest plot for ADAS-Cog score

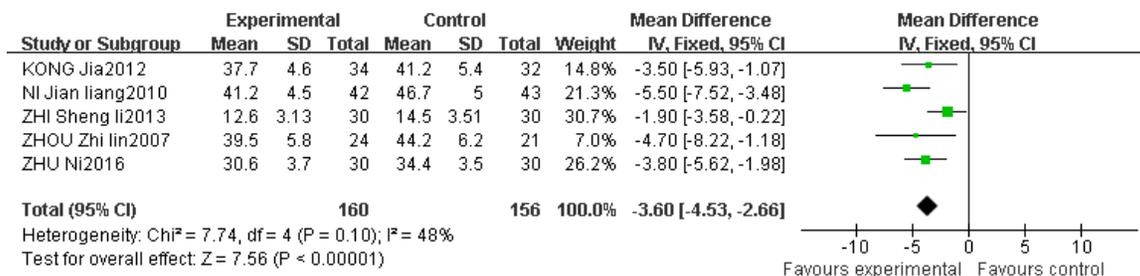


图 3 ADL 评分 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta analysis of forest plot for ADL score

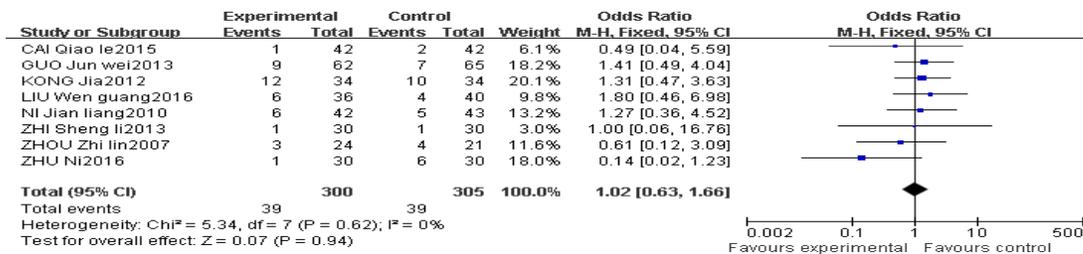


图 4 不良反应率 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta analysis of forest plot for the incidence of adverse effective rate

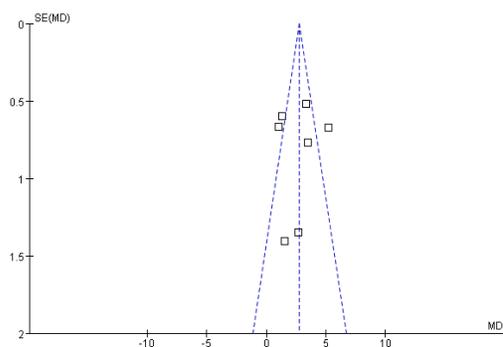


图 5 MMSE 评分 Meta 分析漏斗图

Fig. 5 Funnel diagram of Meta-analysis of MMSE score

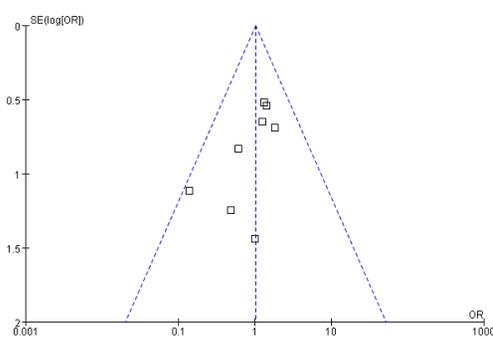


图 6 不良反应 Meta 分析漏斗图

Fig. 6 Funnel diagram of Meta-analysis of ADR

胆碱水平,从而改善 AD 患者的认知功能,该类药品主要包括多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀和石杉碱甲等^[19]。但此类药品只能够改善中轻度 AD 患者的症状,并不能中止或逆转该疾病的进程^[20]。而且长期服用 AchEI 的患者容易发生心动过缓、尿失禁、体质量下降、晕厥等不良反应^[21]。有研究表明,复方海蛇胶囊能抑制大脑内乙酰胆碱酯酶的活性并增加过氧化物歧化酶(SOD)含量,降低过氧化脂质(LPO)及谷氨酸(GA)的水平,能多途径地延缓脑衰老,改善脑部记忆功能^[22]。一项 RCT 研究结果显示,复方海蛇胶囊治疗老年阿尔茨海默病的疗效与多奈哌齐相当,起效较多奈哌齐快,且安全性好^[23]。但关于两药联用能否产生协同作用尚无确切的理论依据,因此本研究采用 Meta 分析的方法系统评价其联用过程的疗效和安全性。

本次 Meta 分析结果显示,复方海蛇胶囊联合多奈哌齐在治疗末期 MMSE 评分、ADAS-Cog 评分和 ADL 评分方面均显示其临床疗效显著优于单用多奈哌齐治疗;且试验组与对照组在整个治疗期间

不良反应发生率相当,表明联用复方海蛇胶囊未增加其发生不良反应的风险。

但本研究存在一定的局限性:①纳入分析的 RCT 只有 8 篇,从而导致样本量较少。②纳入分析的研究方法学质量较低,可能会影响结果的可靠性。③多数研究未报道具体的不良反应,从而干扰了对其安全性的客观评价。④从 MMSE 评分和发生不良反应数据结果所绘制的漏斗图可知,本次纳入的研究存在一定的发表偏倚,这可能与阴性结果难以发表或手工检索相关专业杂志不全造成的。⑤ MMSE 评分、ADAS-Cog 评分和 ADL 评分在 Meta 分析的过程中均显示出纳入研究间存在一定的临床异质性,可能与患者或实验人员对评分量表不熟悉造成的。因此,复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗 AD 值得临床进一步探讨和研究。

综上所述,本次系统评价结果表明复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效优于单用多奈哌齐,且未增加其不良反应发生的风险,但受纳入文献样本量、方法学质量以及发表偏倚的影响。因此复方海蛇胶囊联合多奈哌齐的疗效与安全性还需进一步开展大样本、多中心、设计严谨的随机、双盲试验加以进一步验证。

参考文献

- [1] 张子洋,常富业. 老年性痴呆的中医药诊断和治疗研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 1811-1814.
- [2] 陈科. 盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 981-983.
- [3] 康健. 复方海蛇胶囊治疗脑病的研究综述 [J]. 世界中医药, 2009, 4(1): 58-59.
- [4] 范小冬,谢星星,张春燕,等. 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的系统评价 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 400-405.
- [5] 贾建平,王荫华,李焰生,等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 痴呆分型及诊断标准 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10): 651-655.
- [6] 林龙飞,倪健. 24 种中药单体对阿尔茨海默病的治疗作用概述 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 12(8): 1647-1650.
- [7] 张雪红. 乙酰胆碱酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(19): 4681-4685.
- [8] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03)[2016-03-01]. <http://cochrane-handbook>.

- org.
- [9] Juni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303): 42-46.
- [10] 朱 黎, 成旭东, 安燕芳, 等. 3 种胆碱酯酶抑制剂与复方海蛇胶囊单用或联用治疗阿尔茨海默病的效果比较 [J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3681-3684.
- [11] 刘文广, 高志勇, 蔡巧乐, 等. 复方海蛇胶囊与多奈哌齐联合治疗阿尔茨海默病的对照研究 [A]//*中国中药杂志* 2015/专集: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集 [C]. 2016: 110-112.
- [12] 蔡巧乐, 刘家洪. 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病早发型痴呆的疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 41(6): 1253-1254.
- [13] 郭忠伟, 陈杏丽, 邢葆平, 等. 补肾化痰方联合盐酸多奈哌齐对中重度阿尔茨海默病伴精神行为症状的临床研究 [J]. *浙江医学*, 2013, 35(23): 2089-2092.
- [14] 支胜利, 陈 科, 潘新根, 等. 盐酸多奈哌齐和复方海蛇胶囊联合治疗阿尔茨海默病的研究[J]. *浙江医学*, 2013, 35(23): 2087-2088.
- [15] 孔 佳. 复方海蛇胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(6): 587-588.
- [16] 倪建良, 王水洪, 杨 华, 等. 复方海蛇胶囊与盐酸多奈哌齐联合治疗阿尔茨海默病 41 例观察 [J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45(10): 738-739.
- [17] 周智森, 梁丽贞, 严永兴. 复方海蛇胶囊与盐酸多奈哌齐联合治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(2): 110-113.
- [18] Chan K Y, Wang W, Wu J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: A systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2012-2023.
- [19] Hogan D B. Long-term efficacy and toxicity of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease [J]. *Can J Psychiatry*, 2014, 59(12): 618-623.
- [20] 李 琳, 王晓良, 彭 英. 抗阿尔茨海默病天然产物及其药理学研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(2): 149-155.
- [21] 解恒革. 阿尔茨海默病的药物治疗 [J]. *世界临床药物*, 2017, 38(1): 83-87.
- [22] 沈悦娣, 张力三, 姚航平, 等. 复方海蛇胶囊抗 PC-12 细胞凋亡研究 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(10): 1171-1174.
- [23] 那万秋, 李建华, 陈 科, 等. 复方海蛇胶囊治疗老年阿尔茨海默病的研究 [J]. *中国海洋药物杂志*, 2012, 31(1): 42-45.