

鼠神经生长因子治疗阿尔茨海默病临床疗效和安全性的循证医学研究

潘冬梅¹, 郭庆^{1*}, 李静静¹, 何伟¹, 脱鸣富²

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 老年病科, 湖北 黄石 435000

2. 甘肃医学院附属医院 药剂科, 甘肃 平凉 744000

摘要: 目的 系统评价鼠神经生长因子 (Mouse Nerve Growth Factor, mNGF) 联合常规药物治疗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库, 搜集关于 mNGF 联合常规药物治疗 AD 的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从数据库建库至 2020 年 5 月 31 日。依据纳入和排除标准筛选文献、质量评价后采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 13 个 RCTs, 共 1 086 例患者, 其中 mNGF 组 545 例、对照组 541 例。与对照组比较, mNGF 治疗组能更有效地改善简易智力状态检查量表评分 (MD=2.29, 95%CI=1.92~2.66, $P<0.01$)、临床痴呆评定量表评分 (MD=-0.36, 95%CI=-0.45~-0.26, $P<0.01$)、日常生活活动能力量表评分 (MD=3.53, 95%CI=2.48~4.59, $P<0.01$) 和临床有效率 (RR=1.29, 95%CI=1.15~1.45, $P<0.01$); C-反应蛋白 (MD=-0.84, 95%CI=-0.99~-0.70, $P<0.01$)、白细胞介素-6 (MD=-3.13, 95%CI=-3.73~-2.54, $P<0.01$) 和肿瘤坏死因子- α (MD=-3.52, 95%CI=-4.43~-2.61, $P<0.01$) 水平更低; 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (RR=1.09, 95%CI=0.56~2.12, $P=0.81$)。结论 常规治疗基础上联合 mNGF 可进一步改善 AD 患者的认知功能, 降低痴呆程度, 提高自主生活能力, 提高临床有效性, 且没有增加不良反应发生。

关键词: 鼠神经生长因子; 阿尔茨海默病; Meta 分析; 循证医学研究

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2021) 01-0170-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.025

Evidence based medicine study on efficacy and safety of mouse nerve growth factor in treatment of Alzheimer's disease

PAN Dongmei¹, GUO Qing¹, LI Jingjing¹, HE Wei¹, TUO Mingfu²

1. Department of Geriatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000, China

Abstract: Objectives To systematically review efficacy and safety of mouse nerve growth factor (mNGF) with routine treatment for Alzheimer's disease (AD). **Methods** Databases including PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM and Wanfang Data were electronically searched from database up to 31 May 2020 to collect randomized controlled trials of mNGF with routine treatment for AD. The trial was screened based on inclusion and exclusion criteria, and the methodological quality of the included trial was assessed. Meta-analysis was performed by Revman 5.3 software. **Results** A total of 13 studies involving 1 086 patients were included. The mNGF group included 545 patients and the control group included 541 patients. The result of Meta-analysis showed that, compared with the use of only routine treatment the combination of mNGF can improve score of mini-mental state examination (MD = 2.29, 95%CI = 1.92 to 2.66, $P < 0.01$), score of clinical dementia rating (MD = -0.36, 95%CI = -0.45 to -0.26, $P < 0.01$), score of activity of daily living (MD = 3.53, 95%CI = 2.48 to 4.59, $P < 0.01$) and clinical response rate (RR = 1.29, 95%CI = 1.15 to 1.45, $P < 0.01$); lower the value of C-reactive protein (MD = -0.84, 95%CI = -0.99 to -0.70, $P < 0.01$), IL-6 (MD = -3.13, 95%CI = -3.73 to -2.54, $P < 0.01$) and TNF- α (MD = -3.52, 95%CI = -4.43 to -2.61, $P < 0.01$). There was no significant difference in number of adverse events between the mNGF group and the control group (RR = 1.09, 95%CI = 0.56 to 2.12, $P = 0.81$).

收稿日期: 2020-07-15

基金项目: 甘肃省高等学校创新能力提升项目 (2019B-198)

第一作者: 潘冬梅, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年慢性病。E-mail: 1282499732@qq.com

*通信作者: 郭庆, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年慢性病。E-mail: 278611782@qq.com

Conclusion mNGF combined with routine therapy can improve the cognitive function of AD patients, reduce the degree of dementia, improve the ability of independent living, improve the clinical efficacy, and does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: mouse nerve growth factor (mNGF); Alzheimer's disease; Meta-analysis; evidence based medicine

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)也称为老年痴呆症,是常见的痴呆类型。调查显示,中国65岁以上的老年人中,AD患病率约为3%~7%,并且随着年龄的增长,患病率逐渐升高,85岁以上老年人患病率为20%~30%^[1]。目前AD尚无根治之法,临床治疗主要以改善患者认知功能和痴呆程度、提高自主生活能力为目标。AD发病机制尚不明确,相关研究报道AD可能与机体神经系统发生改变而导致胆碱能神经功能障碍,造成胆碱能递质水平明显降低有关^[2-3],因此临床常采用胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂等常规对症治疗,但随着病情逐渐加重,常规对症治疗临床症状仍难以得到有效控制^[4]。

鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor, mNGF)是我国自主研发的新型的中枢胆碱能神经元存活和功能维持最重要的神经营养和再生药物,现广泛用于神经损伤类疾病,如缺血缺氧性脑病、脑卒中后遗症、颅脑损伤等,且安全性较好^[5-7]。近年来临床报道,mNGF对AD患者临床疗效显著,可改善患者生活能力,延缓痴呆症状^[8-9]。但缺乏高质量循证医学研究,临床推荐等级较低,因此本文通过系统评价近年国内外相关文献,分析mNGF治疗AD的有效性和安全性,旨在为mNGF用于AD的治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 文献类型 公开发表的前瞻性临床随机对照研究(RCT),语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象 临床确诊的阿尔茨海默病(老年痴呆症)患者,种族、性别、职业等不限。

1.1.3 干预措施 对照组予以多奈哌齐或其他常规治疗,试验组在对照组的基础上予以mNGF肌注或静脉滴注给药。

1.1.4 评价指标 以认知功能[用简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分测量,得分越低代表认知功能越差]、痴呆程度[临床痴呆评定量表(CDR)测评,得分越低代表痴呆程度越轻]、日常生活自理能力[用日常生活活动能力量表(ADL)测评,得分越高代表日常活动能力越强]和不良反应发生率为主要评价指标,以临床有效率、C-反应蛋白(CRP)、肿

瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)为次要评价指标。

1.2 文献排除标准

两组患者基线无可比性的文献,两组基础干预措施不一致的文献,动物实验、综述、会议征文等文献,重复发表的文献,无有效数据提取或数据存在明显错误的文献。

1.3 文献检索

检索策略采取主题词与自由词相结合,并默认扩展检索结果。以鼠神经生长因子、阿尔茨海默病、老年痴呆、临床随机对照研究为中文主题词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,以Mouse Nerve Growth Factor (mNGF)、Alzheimer disease (AD)、senile dementia、randomized controlled trial (RCT)为英文主题词,检索PubMed、EMBASE和Cochrane Library数据库。检索年限均为建库至2020年5月31日,同时手动检索纳入文献的参考文献中符合纳入及排除标准的文献。

1.4 文献筛选、有效数据提取及质量评分

研究者分为2组,每组2人独立筛选文献,严格按照文献纳入及排除标准,通过阅读题目、摘要和全文,以确定最终是否纳入,并提取资料以及交叉核对。遇到分歧时讨论仍不能得到有效解决时,由第5名研究者进行仲裁。根据事先设计好的Excel表格提取有效数据,包括第一作者姓名、发表年份、性别、年龄、病程、基线可比性、干预措施、mNGF用法用量、用药疗程、MMSE评分、CDR评分、ADL评分、临床有效例数、发生不良反应例数、治疗后CRP、IL-6和TNF- α 值等。以改良的JADAD量表对文献进行质量评价^[10],评价标准包括:随机序列产生的方法、盲法、分配隐藏、有无失访及失访的原因描述。文献总的评分为1~7分,其中1~3分为低质量文献,4~7分为高质量文献。

1.5 统计学方法

使用RevMan 5.3软件进行Meta分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。采用 χ^2 检验分析对纳入研究的相关文献进行同质性检验,若 $P<50\%$,则应该采用固定效应模型分析,如果 $P\geq 50\%$ 则采用随机效应模型

分析。治疗后MMSE评分、CDR评分、ADL评分、CRP、IL-6和TNF- α 等连续变量研究应用标准化均数差(mean difference, MD), 临床有效率和不良反应发生率等非连续变量应用相对危险度(risk ratio, RR), 区间估计均采用95%可信区间(95%CI)表示。通过漏斗图和Egger's法来评估发表偏倚。如果漏斗图显示大部分研究处于“倒漏斗图”的上部而基底部研究较少, 且左右基本对称, 提示发表偏倚不明显; 反之则提示存在明显的发表偏倚。Egger's法是在漏斗图基础上对发表偏倚进行客观检验, $P < 0.05$ 提示存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检获得文献253篇(其中CNKI 64篇、万方数

据库56篇、VIP数据库45篇、CBM 21篇、PubMed 55篇、Embase 5篇和Cochrane Library 7篇), 剔除重复发表文献141篇, 阅读题目和摘要进行初筛, 排除61篇明显不相关文献后, 进一步阅读剩余的51篇文献的全文, 排除不符合纳入标准的研究, 最终纳入13项RCTs^[8-9, 11-21]。

2.2 纳入文献基本特征

13项RCTs^[8-9, 11-21]均为中文文献, 1 086例患者, 纳入文献基本特征见表1。8篇文献^[8-9, 11-12, 16, 19-21]对照组为脑蛋白水解物、脑营养制剂等常规治疗, 4篇文献^[12, 14-15, 18]为多奈哌齐, 1篇文献^[17]为石杉碱甲。mNGF均采用每日1次给药。

2.3 纳入文献质量评价

13项研究均为前瞻性RCTs, 均提及随机分组,

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Characteristics of included literature

第一作者, 发表年	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/周	结局指标
伍星 ^[8]	对照	35	72.2±12.6	常规治疗	6	①②③
2017	试验	35	71.9±12.8	常规治疗+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
张金华 ^[9]	对照	39	70±5	常规治疗	6	①②③
2014	试验	40	68±7	常规治疗+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
李晓飞 ^[11]	对照	39	70.8±6.6	常规治疗	6	①②③④⑤⑥
2019	试验	39	71.6±6.3	常规治疗+mNGF 20 μ g 静脉滴注		⑦⑧
李立新 ^[12]	对照	26	74.1±2.8	常规治疗	6	①②③
2018	试验	30	72.7±3.5	常规治疗+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
李迎春 ^[13]	对照	33	45~80	多奈哌齐	6	①②③④
2009	试验	31		多奈哌齐+mNGF 30 μ g 肌肉注射		
杨全彦 ^[14]	对照	57	71.6±6.6	多奈哌齐	6	①②⑥⑦⑧
2019	试验	57	70.1±6.3	多奈哌齐+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
杨青云 ^[15]	对照	35	66.8±13.4	多奈哌齐	24	①③④⑤
2016	试验	36	68.2±10.2	多奈哌齐+mNGF 30 μ g 肌肉注射		
王新华 ^[16]	对照	60	68.2±6.4	常规治疗	8	①②③⑥⑦⑧
2018	试验	60	67.3±4.9	常规治疗+mNGF 20 μ g 肌肉注射		
肖珊 ^[17]	对照	49	73.8±5.7	石杉碱甲	4	①③⑤⑥⑦⑧
2019	试验	49	72.5±6.4	石杉碱甲+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
郑智慧 ^[18]	对照	50	68.4±5.2	多奈哌齐	6	①③⑦⑧
2020	试验	50	67.8±5.6	多奈哌齐+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
金鑫 ^[19]	对照	41	72.2±3.1	常规治疗	8	①⑥⑦⑧
2019	试验	41	72.1±3.9	常规治疗+mNGF 20 μ g 静脉滴注		
陈晓华 ^[20]	对照	32	71.2±8.5	常规治疗	6	①②⑤⑥⑦
2019	试验	32	70.4±9.3	常规治疗+mNGF 20 μ g 肌肉注射		
黄年平 ^[21]	对照	45	70.2±6.5	常规治疗	6	①②③⑥⑦⑧
2017	试验	45	71.1±7.3	常规治疗+mNGF 20 μ g 静脉滴注		

①-MMSE评分, ②-CDR评分, ③-ADL评分, ④-不良反应发生率, ⑤-临床有效率, ⑥-CRP, ⑦-IL-6, ⑧-TNF- α

①-MMSE score, ②-CDR score, ③-ADL Score, ④-Incidence of adverse reactions, ⑤-clinical efficacy, ⑥-CRP, ⑦-IL-6, ⑧-TNF- α

其中8项研究^[8,11-16,21]采用“随机数字表”分组、1项^[17]采用“随机抽签法”;3项研究^[12-13,21]采用“双盲”,但未描述如何实施盲法;1项研究^[13]报道病例脱落,所有研究均数据完整、基线具有可比性。Jadad评分有6项研究^[11-13,15,17,21]≥4分。纳入文献的质量评价见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 MMSE评分 13篇RCTs^[8-9,11-21]对治疗后MMSE评分进行报道,共纳入1 086例患者,各研究间为同质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析,见图1。Meta分析结果显示试验组患者治疗后MMSE评分显著大于对照组(MD=2.29,95%CI=1.92~2.66, $P < 0.01$),提示mNGF能显著改善患者认知情况。

2.3.2 CDR评分 7篇文献^[8-9,11-12,14,20-21]对治疗后CDR评分进行报道,共纳入551例患者,各研究间为同质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析,见图

2。Meta分析结果显示试验组患者治疗后CDR评分显著小于对照组(MD=-0.36,95%CI=-0.45~-0.26, $P < 0.01$),提示mNGF能显著改善患者痴呆程度。

2.3.3 ADL评分 9篇文献^[8-9,11-13,15-17,21]对治疗后ADL评分进行报道,共纳入726例患者,各研究间为同质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析,见图3。Meta分析结果显示试验组患者治疗后ADL评分显著大于对照组(MD=3.53,95%CI=2.48~4.59, $P < 0.01$),提示mNGF能显著改善患者的生活质量。

2.3.4 临床有效率 4篇文献^[11,15,17,20]对临床有效率进行报道,共纳入311例患者,各研究间为同质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析,见图4。Meta分析结果显示试验组临床有效率显著高于对照组(RR=1.29,95%CI=1.15~1.45, $P < 0.01$),提示mNGF能显著提高临床疗效。

表2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included literature

第一作者,发表年	随机方法	分配隐藏	盲法	脱落或失访	Jadad评分
伍星 ^[8] ,2017	随机数字表	不清楚	不清楚	否	3
张金华 ^[9] ,2014	不清楚	不清楚	不清楚	否	1
李晓飞 ^[11] ,2019	随机数字表	不清楚	不清楚	否	4
李立新 ^[12] ,2018	随机数字表	不清楚	双盲	否	5
李迎春 ^[13] ,2009	随机数字表	不清楚	双盲	是	5
杨全彦 ^[14] ,2019	随机数字表	不清楚	不清楚	否	3
杨青云 ^[15] ,2016	随机数字表	不清楚	不清楚	否	3
王新华 ^[16] ,2018	随机数字表	不清楚	不清楚	否	4
肖珊 ^[17] ,2019	随机抽签法	不清楚	不清楚	否	4
郑智慧 ^[18] ,2020	不清楚	不清楚	不清楚	否	1
金鑫 ^[19] ,2019	不清楚	不清楚	不清楚	否	1
陈晓华 ^[20] ,2019	不清楚	不清楚	不清楚	否	1
黄年平 ^[21] ,2017	随机数字表	不清楚	双盲	否	5

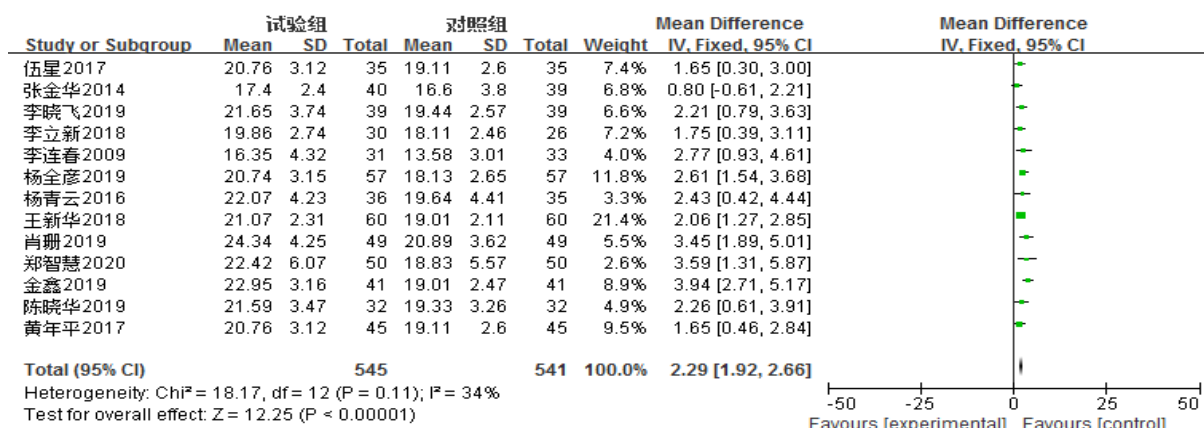


图1 两组MMSE评分的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in MMSE scores between two groups

2.3.5 不良反应发生率 4篇文献^[11,13,15,21]对不良反应发生率进行报道,共纳入303例患者,各研究间为同质性($P < 50\%$),故采用固定效应模型分析,见图

5。Meta分析结果显示试验组不良反应发生率与对照组无显著差异($RR=1.09$, $95\%CI=0.56\sim 2.12$, $P=0.81$),提示mNGF没有增加不良反应。

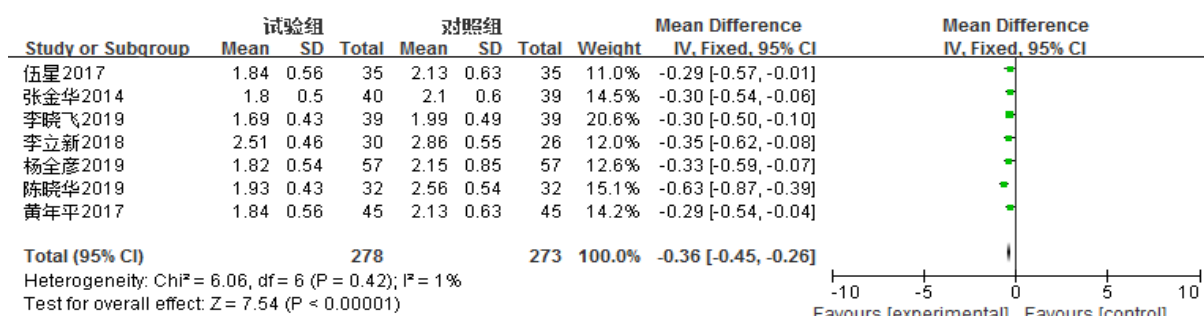


图2 两组CDR评分的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in CDR scores between two groups

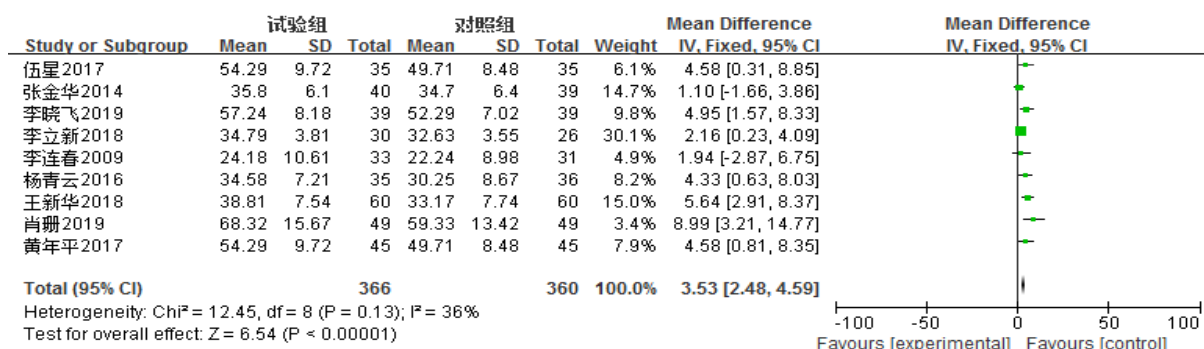


图3 两组ADL评分的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in ADL scores between two groups

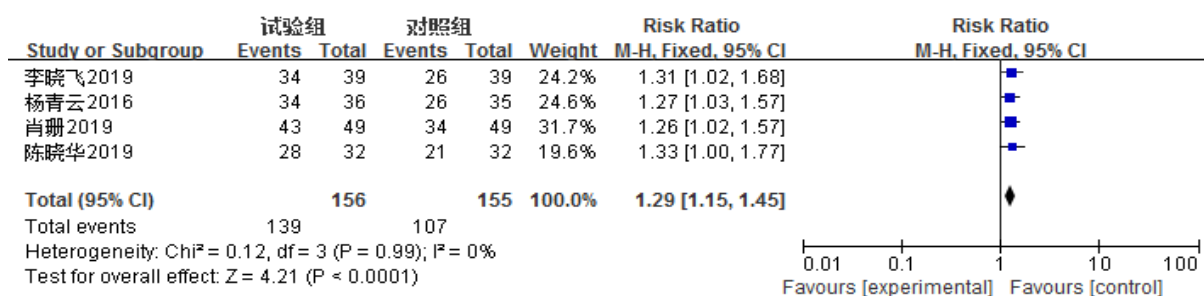


图4 两组临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in clinical response rate between two groups

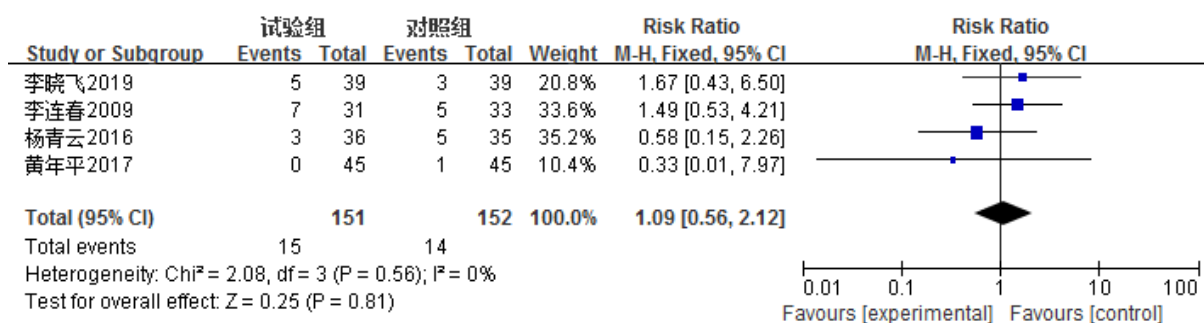


图5 两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in ADR rate between two groups

2.3.6 炎症因子CRP、IL-6和TNF- α 分别有7篇、8篇和7篇文献对CRP、IL-6和TNF- α 进行报道,分别纳入646、746、682例患者,各研究间为同质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析,见表3。Meta分析结果显示试验组CRP水平(MD=-0.84, 95%CI=-0.99~-0.70, $P < 0.01$)、IL-6水平(MD=-3.13, 95%CI=-3.73~-2.54, $P < 0.01$)和TNF- α 水平(MD=-3.52, 95%CI=-4.43~

-2.61, $P < 0.01$)显著小于对照组,提示mNGF能显著降低患者血清CRP、IL-6和TNF- α 水平。

2.4 发表偏倚性评估

对主要评价指标MMSE评分绘制倒漏斗图(图6),图中数据点呈均匀对称分布,且所有数据点均分布于倒漏斗图内部,提示发表偏倚较小。Egger's检验也提示无明显的发表偏倚。

表3 两组血清CRP、IL-6和TNF- α 的Meta分析

Table 3 Meta-analysis of CRP, IL-6, and TNF- α between two groups

炎症因子	文献数	异质性检验结果		Meta分析模型	Meta分析结果	
		P值	I ² /%		MD(95%CI)	P值
CRP	7 ^[11, 14, 16-17, 19-21]	0.69	0	固定效应模型	-0.84(-0.99~-0.70)	<0.001
IL-6	8 ^[11, 14, 16-21]	0.77	0	固定效应模型	-3.13(-3.73~-2.54)	<0.001
TNF- α	7 ^[11, 14, 16-17, 19-21]	0.95	0	固定效应模型	-3.52(-4.43~-2.61)	<0.001

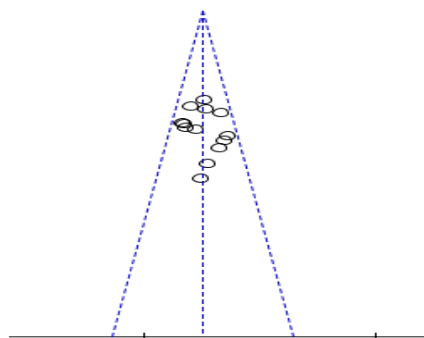


图6 MMES评分的倒漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of MMES scores

3 讨论

3.1 mNGF治疗AD的理论基础

AD是一种常见于老年人群的慢性、渐进性的神经退行性疾病,目前尚无有效的治疗药物,临床使用的单一靶点AD治疗药仅能短期内局限性地改善AD症状,并不能有效阻止和逆转该病进程。调查显示多奈哌齐用药3个月后MMSE评分、CDR评分、ADL评分明显改善,12个月后改善最显著,以后疗效开始逐渐减退^[22]。随着AD病情加重,谷氨酸神经毒性逐渐加重,因此需要联用新的药物或治疗方案^[23]。神经生长因子(NGF)最早于20世纪50年代被发现,是一种神经营养因子,参与调节中枢和外周神经系统的细胞增殖、生长、存活和凋亡,进而研究发现神经生长因子和神经生长因子引起的信号转导、治疗认知功能下降的生理学和病理生理学相关性以及治疗潜力^[24]。

mNGF是从小鼠颌下腺中提取的神经生长因子,动物实验显示mNGF通过稳定小鼠海马CA1区

膜电位,上调小鼠脑源性神经营养因子(BDNF)和NGF及其基因表达以营养和修复神经,能改善AD转基因模型小鼠学习记忆能力及中毒性周围神经病所致的肢体运动功能障碍^[25],因此在作用机制上具有用药依据。

3.2 mNGF治疗AD的循证医学研究

前期文献调研,只检索到小样本研究,没有检索到mNGF治疗AD的多中心大样本对照研究,也没有查到高质量的循证医学证据。但多项临床研究均初步证明了mNGF能够改善AD患者的认知功能,且具有良好的安全性。由于这些研究都是单中心小样本研究,证据强度不足,因此有必要对相关研究进行系统评价,以提供更可靠的循证医学证据,服务于临床用药。

本研究共纳入13项小样本量RCTs,共1 086例,其中541例予以多奈哌齐或常规治疗,545例联用mNGF。本研究结果显示常规治疗联用mNGF(20 μ g或30 μ g/次,每日1次,肌注或静滴),较单纯常规治疗获益更多。以MMSE评分、CDR评分和ADL评分作为主要评价指标,常规治疗联用mNGF治疗后AD患者的MMSE评分比较为(MD=2.29, 95%CI=1.92~2.66),CDR评分比较为(MD=-0.36, 95%CI=-0.45~-0.26)、ADL评分比较为(MD=3.53, 95%CI=2.48~4.59),差异均具有统计学意义($P < 0.01$),提示常规治疗联用mNGF能显著改善患者的认知功能、降低痴呆程度和提高自主生活能力,从而提高临床有效率(RR=1.29, 95%CI=1.15~1.45, $P < 0.01$)。在安全性方面,常规治疗联用mNGF不良反应发生率与常规治疗比较无显著

性差异($RR=1.09$, $95\%CI=0.56\sim 2.12$, $P=0.81$), 提示mNGF用药安全性较好。

近年研究发现CRP、TNF- α 、IL-6等炎性细胞因子对AD的进展过程有紧密联系,其中IL-6和TNF- α 等因子的长期慢性作用会抑制胆碱能神经元传递,造成脂质过氧化损害大鼠中枢胆碱能系统,有效降低血清炎性因子,可缓解其对脑组织的继续损伤^[10,26-27]。本研究结果显示常规治疗联用mNGF治疗后AD患者的血清CRP水平($MD=-0.84$, $95\%CI=-0.99\sim -0.70$)、IL-6水平($MD=-3.13$, $95\%CI=-3.73\sim -2.54$)和TNF- α 水平($MD=-3.52$, $95\%CI=-4.43\sim -2.61$)均显著小于单独常规治疗,差异均有统计学意义($P<0.01$),提示常规治疗联用mNGF能显著缓解患者脑组织炎症作用,有效抑制老年痴呆的进展。

3.2 本研究的不足及改进措施

本研究也存在一定局限性:(1)由于纳入文献质量不是很高,因此研究结果需结合临床实际谨慎应用。同时,mNGF为注射剂,短期内未增加不良反应发生率,但长期用药是否安全,尚需进一步研究。(2)纳入研究的用药疗程不完全相同,受限于纳入研究文献数较少,无法根据疗程进行亚组分析,因此不同疗程间的临床疗效是否相同,尚需进一步验证。(3)mNGF尚未被说明书推荐用于AD治疗,也无推荐的用法用量。纳入研究中,mNGF的用法用量不完全相同,用量分别为20、30 μg /次,给药途径为肌注和静滴,用量符合说明书要求,但静滴给药未被说明书推荐,因此mNGF的用法用量尚需进一步临床验证。(4)在改善日常生活能力方面,由于所有研究未明确标明采用ADL量表的版本,导致无法归类及评价,无法判定mNGF改善认知是否对患者日常生活能力具有改善作用,不利于认知改善的临床意义判断。(5)纳入文献的样本量均较小,影响结果的外部真实性。(6)部分研究随机方法交待不清楚,纳入研究均未描述随机隐藏及使用盲法、未报告病例脱落及原因,可能存在偏倚风险。(7)未检索到灰色文献,可能存在发表偏倚。(8)纳入13项研究中,仅有4项报道了不良反应,其他文献均报道在观察期间未发现不良反应,不排除存在人为因素剔除可能存在的一些比较轻微的不良反应,或者某些迟发性不良反应由于观察时间较短而未被计入。

由于本研究存在一定的局限性,这些均可能导致偏倚产生,从而影响研究结果。因此,今后仍需更多大样本、高质量、多中心的随机对照试验,进一

步验证mNGF防治AD的疗效与安全性。

综上,在常规治疗基础上联合mNGF可进一步改善AD患者的认知功能、降低痴呆程度、提高自主生活能力,从而提高临床有效性,并且没有增加不良事件。鉴于此,初步研究认为mNGF可作为轻中度AD治疗的有益补充策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hung S Y, Fu W M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1):47-53.
- [2] Herukka S K, Simonsen A H, Andreassen N, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment [J]. Alzheim Dem, 2017, 13(3): 285-293.
- [3] Cummings J, Ritter A, Zhong K. Clinical trials for disease-modifying therapies in alzheimer's disease: a primer, lessons learned, and a blueprint for the future [J]. J Alzheim Dis, 2018, 64(13): 1-20
- [4] 孙芸,靳士立,谢贞,等.改良临床痴呆评定量表中文版信效度的初步研究[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(2): 178-180.
Sun Y, Jin S L, Xie Z, et al. Reliability and validity of the Chinese edition of modified clinical dementia rating scale without informant version: a preliminary study [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2015, 24(2): 178-180.
- [5] 张焱,李翔,陈昱.联合运用鼠神经生长因子与神经节苷脂治疗脑出血疗效的系统评价和Meta分析[J].中国血液流变学杂志, 2019, 29(4): 458-463.
Zhang Y, Li X, Chen G. Efficacy of Mouse Nerve Growth Factor combined with Ganglioside in the treatment of intracerebral hemorrhage: Systematic review and Meta-analysis [J]. Chin J Hemorrh, 2019, 29(4): 458-463.
- [6] 许马利,王杨.鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的Meta分析[J].中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 652-654.
Xu M L, Wang Y. Meta-analysis of mouse nerve growth factor in the treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(7): 652-654.
- [7] 陆斌,陈思.脑苷肌肽注射液联合鼠神经生长因子注射剂治疗重症颅脑损伤的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1397-1399.
Lu B, Chen S. Clinical trial of cattle encephalon glycoside and ignotin injection combined with mouse nerve growth factor injection in the treatment of severe

- craniocerebral injury [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33 (15): 1397-1399
- [8] 伍 星. 注射用鼠神经生长因子治疗老年痴呆患者的临床研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(64): 12624-12625.
- Wu X. Clinical Study of Alzheimer's disease treated with NGF injection [J]. J Clin Med, 2017, 4(64): 12624-12625.
- [9] 张金花, 王文忠. 鼠神经生长因子治疗中、重度老年痴呆的疗效比较 [J]. 海南医学, 2014, 25(7): 959-961.
- Zhang J H, Wang W Z. Comparison on the curative effect of mNGF in the treatment of patients with moderate and severe senile dementia [J]. Hainan Med J, 2014, 25(7): 959-961.
- [10] Murdoch H, Scrutton M, Laxton C H. Choice of an aesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice [J]. Int J Obstet Anesth, 2013, 22(1): 31-35.
- [11] 李晓飞, 毛 琴. 鼠神经生长因子对老年痴呆的疗效及血清细胞因子的影响 [J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2847-2850.
- Li X F, Mao Q. The effect of mNGF on Alzheimer's disease and serum cytokines [J]. Chongqing Med J, 2019, 48(16): 2847-2850.
- [12] 李立新, 詹合琴, 孙利民, 等. 鼠神经生长因子治疗中度与重度老年痴呆临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(3): 287-289.
- Li L X, Zhan H Q, Sun L M, et al. Clinical analysis of mouse nerve growth factor in the treatment of patients with moderate and severe Alzheimer's disease [J]. Chin J Pract Ner Dis, 2018, 21(3): 287-289.
- [13] 李连春, 杨忠羽. 注射用鼠神经生长因子治疗阿尔茨海默病 68 例临床分析 [J]. 贵州医药, 2009, 33(12): 1062-1064.
- Li L C, Yang Z Y. Analysis of the clinical of mouse nerve growth factor for injection in the treatment of 68 patients with Alzheimer's disease [J]. Guizhou Med J, 2009, 33 (12): 1062-1064.
- [14] 杨全彦. 鼠神经生长因子治疗阿尔茨海默病的疗效及对血清细胞因子的影响 [J]. 实用医药杂志, 2019, 36 (2): 125-126.
- Yang Q Y. The effect of clinical and serum cytokines of mouse nerve growth factor in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Pract J Med Pharm, 2019, 36(2): 125-126.
- [15] 杨青云. 神经生长因子联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(9): 8-10.
- Yang Q Y. The effects of nerve growth factor combined with donepezil on Alzheimer disease and on serum inflammatory factor levels [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2016, 19(9): 8-10.
- [16] 王新华, 刘恒方, 张 敏. 鼠神经生长因子对老年痴呆的疗效及血清细胞因子的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(3): 258-260.
- Wang X H, Liu H F, Zhang M. Effects of rat nerve growth factor on the living ability and serum cytokines in Alzheimer disease patients [J]. Chin J Pract Ner Dis, 2018, 21(3): 258-260.
- [17] 肖 珊, 张 策, 杨 瑞. 石杉碱甲联合注射用鼠神经生长因子对老年痴呆 MMSE 评分及日常生活能力的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(15): 2945-2948.
- Xiao S, Zhang C, Yang R. Effect of huperzine A combined with mouse nerve growth factor for injection on the MMSE score and activity of daily life of senile patients [J]. Prog Mod Biomed, 2019, 19(15): 2945-2948.
- [18] 郑智慧. 注射用鼠神经生长因子联合多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能的影响 [J]. 西藏医药, 2020, 41(1): 76-77.
- Zheng Z H. Effect of mouse nerve growth factor for injection combined with donepezil on cognitive function in patients with Alzheimer disease [J]. Xizang Med J, 2020, 41(1): 76-77.
- [19] 金 鑫, 阴育红. 鼠神经生长因子治疗阿尔茨海默病的疗效 [J]. 实用临床医学, 2019, 20(9): 11-13.
- Jin X, Yin Y H. Curative effect of mouse nerve growth factor on Alzheimer's disease [J]. Pract Clin Med, 2019, 20(9): 11-13.
- [20] 陈晓华, 刘 博, 曹 娜. 鼠神经生长因子联合多奈哌齐治疗老年痴呆的效果观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(15): 24-26.
- Chen X H, Liu B, Cao N. Observation on the effect of mouse nerve growth factor combined with donepezil in the treatment of senile Alzheimer's disease [J]. J Pract Clin Med, 2019, 23(15): 24-26.
- [21] 黄年平, 付 棟, 邓志洪. 注射用鼠神经生长因子治疗老年痴呆患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(3): 490-492.
- Huang N P, Fu L, Deng Z H. Clinical trial of mouse nerve growth factor in the treatment with senile dementia [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(3): 490-492.
- [22] 黄海华, 李明秋, 江皋轩, 等. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的远期疗效观察 [J]. 中华老年学杂志, 2012, 31(2): 98-101.
- Huang H H, Li M Q, Jiang G X, et al. Long-term efficacy observation of donepezil in the treatment of Alzheimer disease [J]. Chin J Geriatr, 2012, 31(2): 98-101.
- [23] Ossenkoppele R, Pijnenburg Y A, Perry D C, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease : clinical, neuroimaging and pathological features [J].

- Brain, 2015, 138(9): 2732-2749.
- [24] Ding X W, Li R Z, Geetha T, et al. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential [J]. BBA - Mol Bas Dis, 2020, 186(10): 165-173.
- [25] 李善华, 周利, 张霞, 等. 侧脑室注射鼠神经生长因子对阿尔茨海默病转基因模型小鼠学习能力及行为学的影响 [J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 232-236.
- Li S H, Zhou L, Zhang X, et al. Effects of intracerebroventricular injection of nerve growth factor on learning abilities and behavior of transgenic mice with Alzheimer's disease [J]. Anhui Med Pharm J, 2019, 23(2): 232-236.
- [26] 唐丽娜, 许小明, 李艳红. 炎症因子与阿尔茨海默病的相关性研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4378-4380.
- Tang L N, Xu X M, Li Y H. Research progress on the relationship between inflammatory factors and Alzheimer's disease [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(17): 4378-4380.
- [27] Hsu W Y, Ku Y, Zanto T P, et al. Effects of noninvasive in stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(8): 2348-2359.

[责任编辑 李红珠]