

## 美金刚对比多奈哌齐治疗帕金森病痴呆的Meta分析

胡一斌<sup>1</sup>, 张立娟<sup>2</sup>, 马屹峥<sup>3</sup>, 毕淑月<sup>3</sup>, 侯翰如<sup>1</sup>, 李明襄<sup>3</sup>, 刘长宁<sup>1</sup>, 王康锋<sup>4\*</sup>

1. 山东中医药大学 中医学院, 山东 济南 250013

2. 山东中医药大学附属医院 临床教育管理科, 山东 济南 250011

3. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250199

4. 山东中医药大学附属医院 神经内科, 山东 济南 250011

**摘要:** 目的 系统评价美金刚对比多奈哌齐治疗帕金森病痴呆的疗效与安全性。方法 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(SinoMed)、Cochrane Library、PubMed、Web of Science等数据库自建库起至2022年7月1日收录的有关美金刚、多奈哌齐分别联合多巴丝肼治疗帕金森病痴呆的临床随机对照试验(RCT)。评估偏倚风险,并收集患者治疗后的简易精神状态量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分变化情况,临床总有效率及不良反应发生率,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入14项RCTs,总计1 219名患者,其中美金刚联合多巴丝肼组610例、多奈哌齐联合多巴丝肼组609例。Meta分析结果显示,美金刚联合多巴丝肼在改善MMSE评分、改善MoCA评分、提高临床总有效率方面效果均优于多奈哌齐联合多巴丝肼,其差异有统计学意义( $P<0.05$ );美金刚对比多奈哌齐治疗帕金森病痴呆的不良反应发生率更低。结论 美金刚对帕金森病痴呆患者的认知功能改善效果优于多奈哌齐,临床总有效率更高,且治疗后不良反应发生率低。

**关键词:** 美金刚; 多奈哌齐; 多巴丝肼; 帕金森病痴呆; Meta分析

中图分类号: R969.3; R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)12-2564-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.023

## Meta-analysis of memantine versus donepezil in treatment of Parkinson's disease dementia

HU Yibin<sup>1</sup>, ZHANG Lijuan<sup>2</sup>, MA Yizheng<sup>3</sup>, BI Shuyue<sup>3</sup>, HOU Hanru<sup>1</sup>, LI Mingxiang<sup>3</sup>, LIU Changning<sup>1</sup>, WANG Kangfeng<sup>4</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250013, China

2. Department of Clinical Education Management, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

3. First College of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250199, China

4. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate and compare the efficacy and safety of memantine and donepezil in the treatment of Parkinson's disease dementia. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, Cochrane Library, PubMed, Web of Science were selected to search the randomized controlled trials (RCT) of memantine and donepezil combined with madopar respectively in the treatment of Parkinson's disease dementia, from the date of establishment to July 1, 2022. The risk of bias was evaluated, and the changes in MMSE score, MoCA score, total clinical efficiency rate, and adverse reaction rate after treatment were collected. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 1 219 patients were enrolled in 14 RCTs, including 610 patients in the combination of memantine and madopar group and 609 patients in the combination of donepezil and madopar group. Meta-analysis

收稿日期: 2022-07-19

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81303028);山东省中医药科技发展计划资助项目(2019-0107,2019-0094);山东省科技发展计划资助项目(2014GSF119038);济南市科技发展计划(202019027,202134007);山东中医药大学附属医院首批青年科研创新团队项目

第一作者: 胡一斌(1999—), 硕士在读, 研究方向为中医内科学。E-mail: 1301163720@qq.com

\*通信作者: 王康锋(1975—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为神经退行性疾病的临床研究。E-mail: wkfszy@163.com

results showed that memantine combined with madopar was superior to donepezil combined with madopar in improving MMSE score, MoCA score, and clinical total effective rate, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The adverse reaction rate of memantine combined with donepezil in the treatment of Parkinson's disease dementia was lower. **Conclusion** Memantine was superior to donepezil in improving the cognitive function of patients with Parkinson's disease dementia, with a higher clinical total effective rate and lower incidence of adverse reactions after treatment.

**Key words:** memantine; donepezil; madopar; Parkinson's disease dementia; Meta-analysis

帕金森病(PD)是常见的中老年神经系统退行性疾病<sup>[1]</sup>。随着患病时间延长,部分PD患者将进展为PD痴呆(PDD),其表现包括锥体外系症状,注意力、执行力、视空间能力、记忆力不同程度下降以及精神行为异常等<sup>[2]</sup>。研究表明约30%PD患者会发展为PDD,且患者的发病概率与年龄、认知功能受损情况及患病时间呈正相关<sup>[3]</sup>,PDD严重限制了患者的自主能力及认知功能,对患者及照料者均造成较大负担。目前临床主要使用多奈哌齐(donepezil)等胆碱酯酶抑制剂作为治疗PDD的首选药物,但效果相对有限。美金刚(memantine)属于兴奋性氨基酸受体拮抗剂,在临床上用于中度至重度阿尔茨海默病(AD)的治疗,且已被证明在针对AD、血管性痴呆(VD)及PD等神经系统疾病均具有较好疗效<sup>[4]</sup>,但尚未有确切循证医学证据证实美金刚也可用于针对PDD的治疗。近年来已有多项有关评估美金刚对比安慰剂或多奈哌齐治疗PDD疗效的临床试验,但样本量均较小且多为单中心试验,未经系统评价,无法提供可靠的循证医学证据<sup>[5]</sup>。目前已有包括抗胆碱能药、金刚烷胺(amantadine)、多巴丝肼(madopar)等多种药物可用于不同阶段PD的治疗,但在PD患者同时伴有认知功能障碍时,抗胆碱能药物及金刚烷胺类药物应被停用<sup>[2]</sup>。多巴丝肼作为复方左旋多巴,是目前用于PD对症治疗中最经典有效的药物<sup>[6]</sup>,也是治疗伴有智能减退症状的PD的首选药物<sup>[1]</sup>。本研究采用系统评价的方法,对美金刚与多奈哌齐分别联合多巴丝肼治疗PDD的有效性与安全性进行评价,为美金刚的临床应用提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 研究类型** 国内外发表的有关美金刚与多奈哌齐分别联合多巴丝肼治疗PDD的临床随机对照试验(RCT)文献,语言限定为中、英文。

**1.1.2 研究对象** 症状、体征符合中华医学会《PDD的诊断标准与治疗指南(第二版)》<sup>[2]</sup>或国际运动障碍学会(MDS)发布的PDD临床诊断标准<sup>[7]</sup>等

国内外认可的PDD诊断标准的患者。

**1.1.3 干预措施** 试验组以美金刚联合多巴丝肼作为干预措施,对照组以多奈哌齐联合多巴丝肼作为干预措施,两组患者治疗期间均停用其他抗痴呆药物,且总干预时间不小于8周。

**1.1.4 结局指标** 以简易精神状态评价量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分为主要结局指标,以临床总有效率[(有效例数+显效例数)/总例数]为次要结局指标,不良反应(包括头晕、胃肠道反应、睡眠障碍等,出现1项即纳入)为安全性指标。

### 1.2 文献排除标准

(1)重复发表的文献;(2)非RCT类研究;(3)综述类文献;(4)个案报告、治疗经验总结等;(5)不包含上述结局指标的试验;(6)动物、细胞试验等非人体试验;(7)未明显指出干预措施包含多巴丝肼的试验;(8)研究对象除PDD外患有其他精神类疾病的文献;(9)使用除口服药物外其他可能干扰试验结果的治疗方法,如针灸、艾灸等。

### 1.3 文献检索策略

利用计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(SinoMed)等中文数据库及PubMed、Web of Science、Cochrane Library等外文数据库,同时手工检索纳入文献及相关系统评价的参考文献,以完善相关文献。检索日期设定为各数据库建库至2022年7月1日。中文检索词包括美金刚、多奈哌齐、帕金森、PD、帕金森痴呆、PDD,英文检索词包括memantine、donepezil、Parkinson、Parkinson disease、Parkinson disease dementia、lewy body Parkinson's disease等。以“主题词+自由词”结合作为检索策略。

### 1.4 文献提取与质量评价

文献的筛选由2名研究者依照文献纳入与排除标准分别独立进行文献的检索、导出与筛选工作。若两人对某篇文献是否纳入存在异议,则交由第三

方进行评定。若文献数据不全,则尽可能联络原作者进行补充,对于数据不全且无法联络原作者的文献予以排除。若文献原文无法获取(如会议论文等),则予以排除。

采用Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0<sup>[8]</sup>对纳入试验进行评估,分别从分配方法、分配隐藏、对受试者与实施者盲法、对结果评价者盲法、结果完整性、选择性报告、其他偏倚等7个方面进行偏倚风险评估。评估由2名研究员独立进行,当评估存在异议时,则交由第三方进行评定。偏倚风险等级分为高偏倚风险、偏倚风险不明及低偏倚风险。

### 1.5 统计学方法

选用RevMan5.3软件进行Meta分析,二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(95%CI)表示,连续型变量采用标准均数差(SMD)及其95%CI表示。并对分析结果进行异质性检验。采用卡方检验以检测各结局指标分组间的异质性,若文献组间异质性较小( $P>0.10$ 、 $I^2<50%$ ),则使用固定效应模型(FE)进行分析;对于文献组间异质性较大( $P\leq 0.10$ 、 $I^2>50%$ )的组别,使用随机效应模型(RE)进行分析,并对其异质性来源进行分析,使用亚组分析以检验可能导致异质性的因素。Meta分析的结果以森林图的形式呈现。绘制漏斗图评估发表偏倚,若漏斗图不对称,则提示文献存在发表偏倚。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

依照标准检索数据库得到相关文献357篇(CNKI 98篇、VIP 19篇、Wanfang Data 74篇、SinoMed 91篇、PubMed 37篇、Web of Science 22篇、Cochrane Library 16篇,通过其他渠道共获得文献0篇),经Endnote X9软件查重及研究者手动查重后去除重复文献171篇,剩余186篇;经阅读标题及摘要后剔除研究内容不符的62篇、综述14篇、动物试验3篇、因此删除文献79篇,剩余107篇;通读全文后,去除干预措施有差异的72篇,未提及采用随机方法的6篇,总干预时间过短的5篇,同时使用非口服药物疗法的4篇,结局指标不完整的4篇,无法获取全文的2篇,因此删除文献93篇,最终纳入14篇RCTs<sup>[9-22]</sup>。

### 2.2 纳入文献基本特征

最终纳入14项RCT<sup>[9-22]</sup>,发表时间为2015—2021年,所纳入文献均为中文。共纳入1 219例患

者,其中美金刚联合多巴丝肼(试验)组610名、多奈哌齐联合多巴丝肼(对照)组609名。纳入文献样本量最大的为200例、最小的为60例。在干预措施方面,对照组与试验组患者治疗期间均停用其他抗痴呆药物,均po多巴丝肼片,其中12项研究<sup>[9-10,12-16,18-22]</sup>服用方法为初始每次125 mg,每天2次,最终加量至每天1 000 mg或控制情况良好;2项研究<sup>[11,17]</sup>服用方法为初始每次125 mg,每天2次,最终加量至控制情况良好为止。对照组均在此基础上po盐酸多奈哌齐片,服用方法为初始剂量为每次5 mg,每天1次,4周后每次10 mg,每天1次;试验组均在此基础上po盐酸美金刚,服用方法为初始剂量每次5 mg,每天1次,随后每周增加5 mg每次,直至每次20 mg,每天1次为止。在干预时间方面,两组总干预时间均为16周。在结局指标方面,12项研究<sup>[9-15,17,19-22]</sup>报道了经16周治疗后的MMSE评分,共13项研究<sup>[9,11-22]</sup>报道了治疗后的MoCA评分,9项研究<sup>[9,11,13-16,19,21-22]</sup>报道了治疗后的临床总有效率,11项研究<sup>[9-11,13-15,17-18,20-22]</sup>报道了不良反应。纳入文献基本特征见表1。

### 2.3 纳入文献偏倚风险评估

由2名研究员参照Cochrane系统评价手册对纳入文献进行偏倚风险评估。评估结果显示,纳入文献均为RCT,均采用随机方法进行分组,其中8篇<sup>[9-11,13-16,20,22]</sup>采用随机数字表法,为低偏倚风险,其余文献仅描述“随机分组”,未具体描述实施方法,故评价为偏倚风险不明;所有纳入文献均未描述分配隐藏、盲法的实施,故均评价为偏倚风险不明;所有文献均未报道失访或脱落;所有文献均未发现结局不完整或报道偏倚;未发现其他偏倚风险。偏倚风险评估结果见图1、2。

### 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 MMSE评分** 共12项研究<sup>[9-15,17,19-22]</sup>报道了经16周治疗后的MMSE评分,包括1 061例患者,其中试验组531例、对照组530例;其中5项研究<sup>[7,12,14,19-20]</sup>同时报道了治疗4周时的MMSE评分,6项研究<sup>[7,10,12,14,19-20]</sup>同时报道了治疗8周时的MMSE评分。总体异质性检验显示具有显著异质性( $I^2=84%$ 、 $P<0.000 01$ ),剔除任一文献仍不能显著降低异质性,故选用随机效应模型进行Meta分析,见图3。分析结果显示治疗时间为4周时,美金刚联合多巴丝肼MMSE评分改善程度优于多奈哌齐联合多巴丝肼[SMD=0.74,95%CI(0.52,0.96), $P<0.000 01$ ];治疗时间为8周时美金刚联合多巴丝肼在改善PDD



表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	平均年龄/岁	n/例	干预措施	干预时间/周	结局指标
严志聪 <sup>[9]</sup>	对照	57.43±6.78	34	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2016	试验	58.15±7.01	35	多巴丝肼+美金刚		
买雷 <sup>[10]</sup>	对照	73.27±2.01	40	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①④
2019	试验	73.28±1.99	40	多巴丝肼+美金刚		
刘永启 <sup>[11]</sup>	对照	73.66±5.98	39	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2020	试验	74.08±5.37	39	多巴丝肼+美金刚		
康传铭 <sup>[12]</sup>	对照	46.38±5.47	30	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②
2016	试验	45.92±6.77	30	多巴丝肼+美金刚		
廖新生 <sup>[13]</sup>	对照	71.90±8.20	50	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2021	试验	71.60±7.80	50	多巴丝肼+美金刚		
李桂花 <sup>[14]</sup>	对照	75.28±6.83	41	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2014	试验	74.32±7.13	41	多巴丝肼+美金刚		
李红亮 <sup>[15]</sup>	对照	69.84±6.03	100	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2018	试验	69.74±5.96	100	多巴丝肼+美金刚		
欧阳基鹏 <sup>[16]</sup>	对照	76.34±6.85	43	多巴丝肼+多奈哌齐	16	②
2015	试验	75.96±6.99	43	多巴丝肼+美金刚		
王红 <sup>[17]</sup>	对照	72.45±3.62	41	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2016	试验	72.96±3.35	41	多巴丝肼+美金刚		
罗志娟 <sup>[18]</sup>	对照	73.80±9.20	36	多巴丝肼+多奈哌齐	16	②④
2015	试验	73.20±8.90	36	多巴丝肼+美金刚		
赖敏 <sup>[19]</sup>	对照	66.14±8.43	35	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③
2017	试验	66.63±9.63	35	多巴丝肼+美金刚		
陈兴华 <sup>[20]</sup>	对照	72.50±5.30	39	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2018	试验	72.20±5.00	39	多巴丝肼+美金刚		
黄刚 <sup>[21]</sup>	对照	—	49	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2017	试验	—	49	多巴丝肼+美金刚		
黄荣 <sup>[22]</sup>	对照	75.20±4.90	32	多巴丝肼+多奈哌齐	16	①②③④
2018	试验	75.80±5.10	32	多巴丝肼+美金刚		

①-MMSE评分;②-MoCA评分;③-临床总有效率;④-不良反应发生率

①-MMSE score;②-MoCA score;③-clinical total efficacy;④-adverse reactions

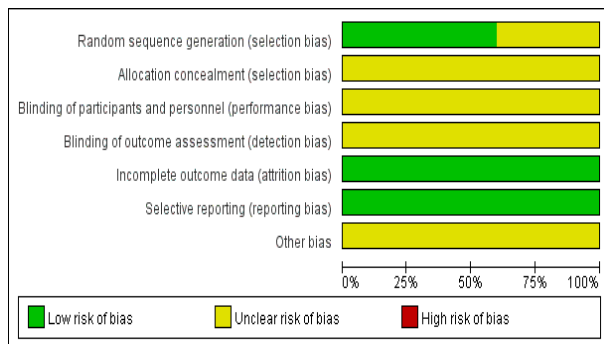


图1 纳入文献的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included literature

患者MMSE评分方面优于多奈哌齐联合多巴丝肼 [SMD=0.67, 95%CI(0.32, 1.02), P=0.000 2]; 治疗

时间为16周时美金刚联合多巴丝肼在改善MMSE评分方面优于多奈哌齐联合多巴丝肼 [SMD=1.15, 95%CI(0.74, 1.56), P<0.000 01]。在治疗时间为4周、8周及16周时,美金刚联合多巴丝肼在MMSE评分改善方面均优于多奈哌齐联合多巴丝肼。

**2.4.2 MoCA评分** 共13项研究<sup>[9-15, 17-22]</sup>报道了治疗后的MoCA评分,包括1 139例患者,其中试验组570例、对照组569例。其中6项研究<sup>[12-14, 18-20]</sup>同时报道了治疗4周时的MoCA评分,7项研究<sup>[9, 12-14, 18-20]</sup>同时报道了治疗8周时的MoCA评分。总体异质性检验显示未发现显著异质性(P=0.01、I<sup>2</sup>=42%),故选用固定效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示,当治疗时间为4周时,美金刚联合多巴丝肼在改善

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
严志聪 2016	+	?	?	?	+	+	?
买雷 2019	+	?	?	?	+	+	?
刘永启 2020	+	?	?	?	+	+	?
康传铭 2016	?	?	?	?	+	+	?
廖新生 2021	+	?	?	?	+	+	?
李桂花 2014	?	?	?	?	+	+	?
李红亮 2018	+	?	?	?	+	+	?
欧阳基鹏 2015	+	?	?	?	+	+	?
王红 2016	?	?	?	?	+	+	?
罗志娟 2015	?	?	?	?	+	+	?
赖敏 2017	?	?	?	?	+	+	?
陈兴华 2018	+	?	?	?	+	+	?
黄刚 2017	+	?	?	?	+	+	?
黄荣 2018	+	?	?	?	+	+	?

图 2 纳入文献的偏倚风险汇总  
Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

MoCA 评分优于多奈哌齐联合多巴丝肼[SMD=0.72, 95%CI(0.53, 0.91),  $P < 0.000 01$ ]; 当治疗时间为 8 周时, 美金刚联合多巴丝肼在改善 MoCA 评分方面优于多奈哌齐联合多巴丝肼[SMD=0.66, 95%CI(0.49, 0.84),  $P < 0.000 01$ ]; 当治疗时间为 16 周时, 美金刚联合多巴丝肼改善 MoCA 评分优于多奈哌齐联合多巴丝肼[SMD=0.99, 95%CI(0.87, 1.11),  $P < 0.000 01$ ]. 综上, 在治疗时间为 4 周、8 周、16 周时, 美金刚联合多巴丝肼在 MoCA 评分改善方面均优于多奈哌齐联合多巴丝肼。

2.4.3 总有效率 共 9 项研究<sup>[9, 11, 13-16, 19, 21-22]</sup>报道了

治疗后的临床总有效率, 包括 847 例患者, 其中试验组 424 例、对照组 423 例。各研究间未发现明显异质性( $P=0.39, I^2=5%$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 5。分析结果显示试验组临床总有效率明显高于对照组[RR=1.50, 95%CI(1.36, 1.64),  $P < 0.000 01$ ].

2.4.4 不良反应发生率 共 11 项研究<sup>[9-11, 13-15, 17-18, 20-22]</sup>报道了不良反应, 包括 1 003 例患者, 其中试验组 502 例、对照组 501 例。不良反应包括头晕、胃肠道反应、睡眠障碍等, 所有不良反应均未造成严重后果或导致试验中止。组间无明显异质性( $P=0.24, I^2=21%$ ), 故选用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 6。结果显示, 试验组不良反应发生率低于对照组[RR=0.50, 95%CI(0.37, 0.67),  $P < 0.000 01$ ].

### 2.5 发表偏倚

MoCA 评分改善情况、MMSE 评分、不良反应发生率为考察指标绘制漏斗图, 以纳入研究的 SMD 为横坐标、以 SE[log(RR)] 为纵坐标, 见图 7~9。各纳入研究均位于横坐标的上半部, 但漏斗图左右不完全对称, 散点分布较离散, 提示可能存在发表偏倚。

### 2.6 敏感性分析

将所有指标的随机效应模型与固定效应模型进行对比, 发现两者结果基本一致; 逐一剔除文献观察异质性变化, 发现各指标组间异质性均未出现显著变化。提示 Meta 分析结果具有稳定性。

## 3 讨论

### 3.1 本研究选题依据

随着人类平均寿命的提高及老龄化社会的到来, PD 的发病率全球走高<sup>[23]</sup>, 而 PD 并发 PDD 的概率也日益走高, 且与发病年龄、病程时间呈正相关, 这种情况在东亚地区尤为严重<sup>[24]</sup>。PDD 的临床表现具备 PD 相关的锥体外系症状, 而兼具 AD 等疾病的认知功能损害症状, 故临床误诊、漏诊率较高。研究认为, PDD 的发病机制与 AD 及路易体痴呆(DLB)类似, 其病理基础为路易小体突起型病变及 AD 型病变, 两种病变通常同时存在<sup>[25]</sup>。

目前临床上常用多奈哌齐等为代表的胆碱酯酶抑制剂治疗 PDD, 已有循证医学证据表明其对于 AD 与 DLB 具有确切疗效, 且不良反应发生率相对更低<sup>[26-27]</sup>。且多奈哌齐等胆碱酯酶抑制剂被证实可抑制乙酰胆碱酯酶水解, 对中枢神经系统胆碱能神经元起到保护作用, 而临床研究证实 PD 患者认知

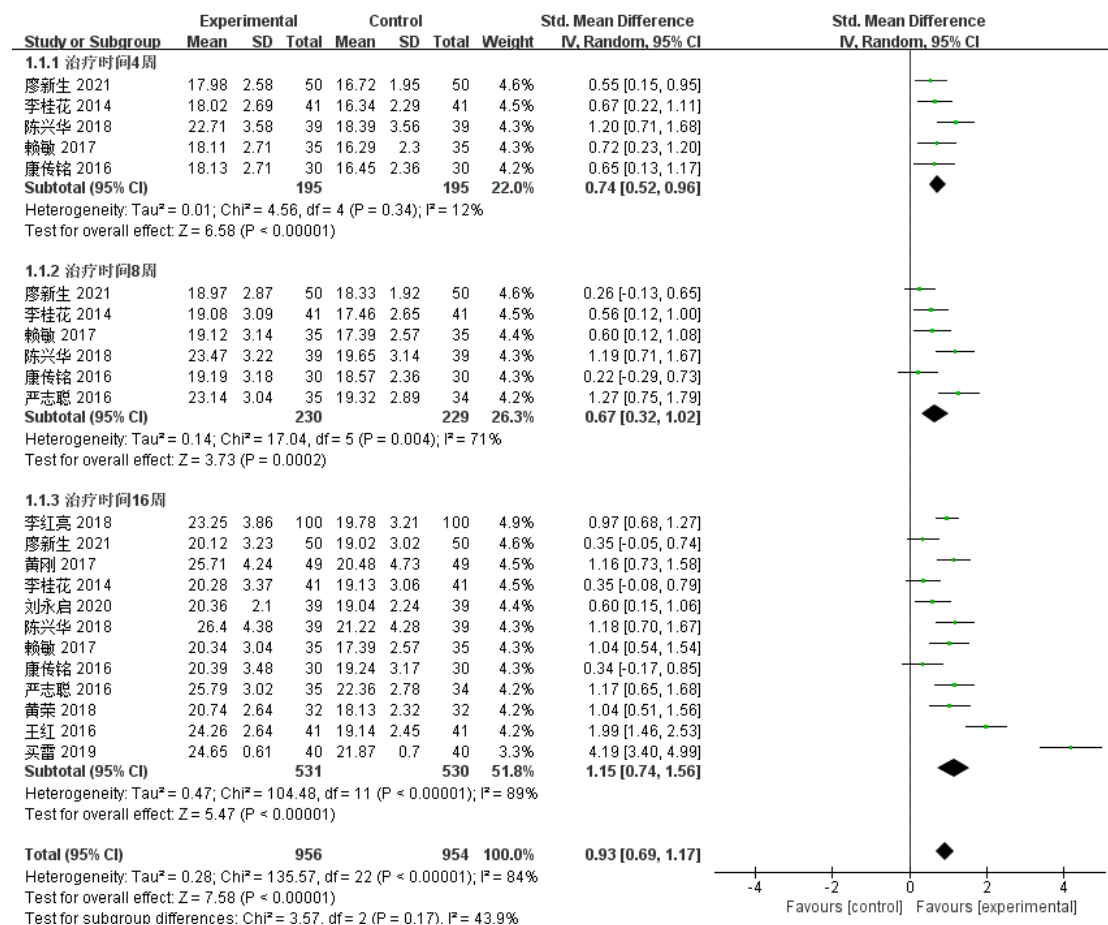


图3 两组MMSE评分的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in MMSE score between two groups

功能障碍与脑胆碱能神经元相关<sup>[28-29]</sup>,因此多奈哌齐可作为治疗PDD的一线药物。美金刚属于兴奋性氨基酸受体抑制剂,已有多个临床试验证明其可改善中至重度AD及PD引起的认知功能减退<sup>[30]</sup>。美金刚可促进多巴胺能神经末梢释放多巴胺,亦具备非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂的作用,其具备NMDA受体拮抗剂通过降低钙离子通道通透性以保护神经元的特性又具备较高的耐受性,同时还可兴奋多巴胺受体,改善帕金森患者的症状<sup>[30]</sup>。多巴丝肼为左旋多巴与苄丝肼按比例混合的制剂,经血脑屏障直接进入中枢,再经多巴脱羧酶作用转化成多巴胺,增加脑内神经递质以及大脑氨耐受度,使中枢功能得到改善,缓解帕金森病情<sup>[31]</sup>。

本研究通过比较美金刚与多奈哌齐分别联合多巴丝肼治疗PDD的疗效及安全性,系统评估美金刚联合多巴丝肼改善PDD患者的认知功能,为美金刚在临床上的使用提供循证医学证据。

### 3.2 本研究结果分析

本研究通过Meta分析的方法,对现已发表的应

用美金刚联合多奈哌齐治疗PDD的RCT进行分析,依据纳入及排除标准,最终得到14项RCTs。Meta分析结果显示,与多奈哌齐联合多巴丝肼相比,美金刚联合多巴丝肼在改善患者认知功能、降低不良反应发生率等方面具有一定优势。

本研究选用MMSE评分、MoCA评分、临床总有效率及不良反应发生率作为评价指标<sup>[32]</sup>。MMSE评分为国际公认的评价工具,被广泛应用于AD、PD等疾病的诊治评估中,用以测评患者的认知功能。Meta分析显示,美金刚联合多巴丝肼在改善MMSE评分方面均优于多奈哌齐联合多巴丝肼,但组间文献存在显著异质性,可能与纳入文献中患者的年龄、患病时间等的差异有关。MoCA量表可通过评估空间能力、执行能力等认知情况来评估患者的认知功能,从而对PDD进行诊断。本研究结果显示,美金刚联合多巴丝肼在改善患者MoCA评分方面均优于多奈哌齐联合多巴丝肼。本研究也发现美金刚联合多巴丝肼在临床总有效率方面高于多奈哌齐联合多巴丝肼,且不良反应发生率相对更低,具有更高的安全性。

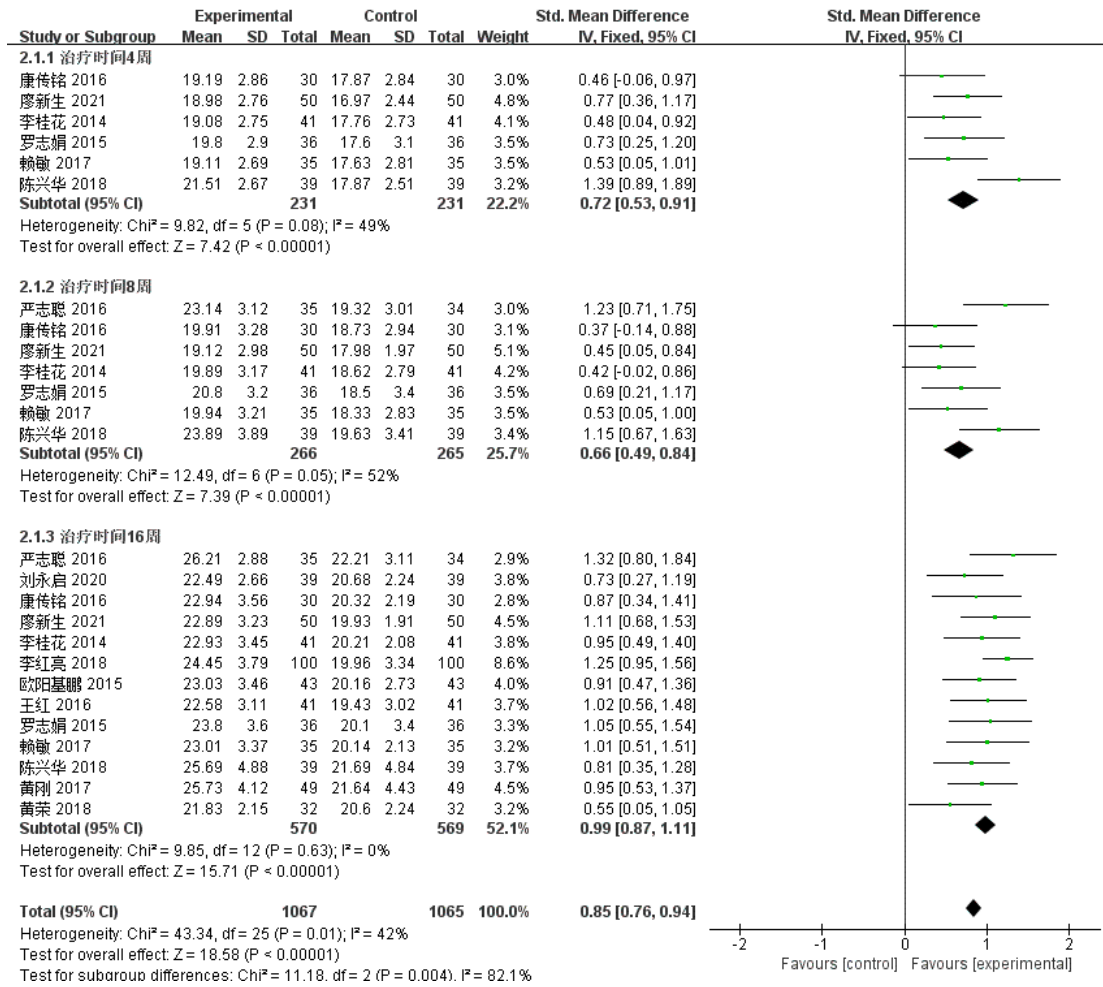


图 4 两组 MoCA 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in MoCA score between two groups

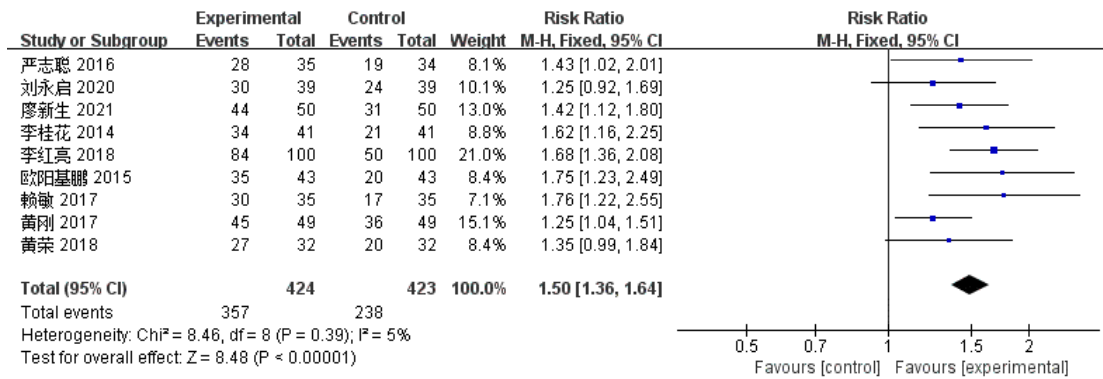


图 5 两组的临床总有效率 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in effective rate between two groups

但本研究纳入文献的MMSE评分组间异质性较高,依据MoCA评分绘制的漏斗图对称性不理想,散点分布不均匀,降低了证据来源的可靠性,结果判定需谨慎。

### 3.3 本研究存在的不足

本研究尚存在以下局限:(1)由于干预措施、干预时间等因素的不同,在外文数据库中未发现符合纳入标准的文献,故本研究所纳入文献均为中文文

献,病例研究仅限于中国,分析结果可能存在地域偏差;(2)MMSE评分组间存在显著异质性,可能影响Meta分析结果的可信度;(3)纳入文献的病例量均较小,最少的60例,而最多的仅200例,可能影响研究外部的真实性;(4)纳入的文献均具有不同程度的偏倚风险,具体表现为部分文献未描述随机方法的实施,所有文献均未提及盲法的实施,所有文



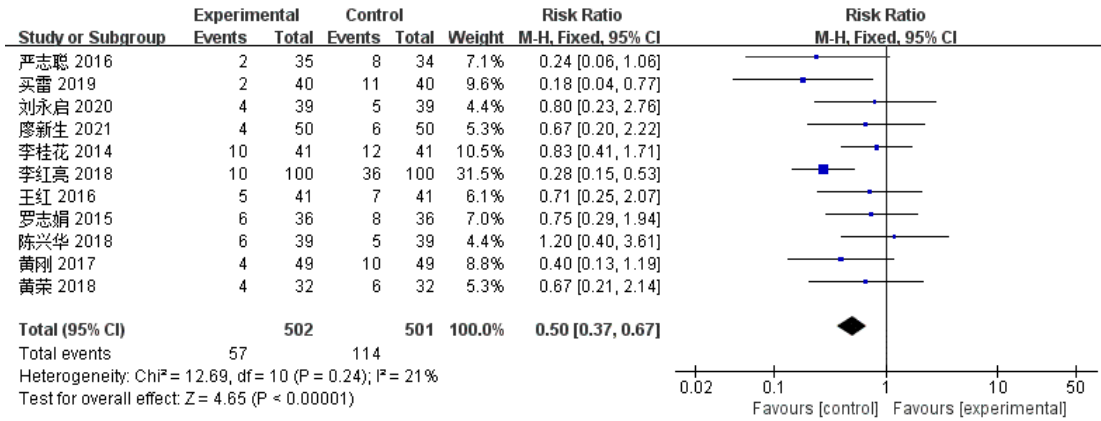


图 6 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in adverse reaction rate between two groups

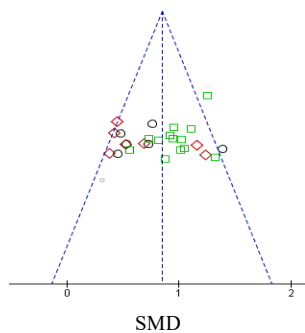


图 7 MoCA 评分的倒漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of MoCA score

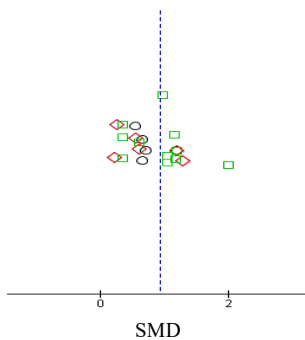


图 8 MMSE 评分的倒漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of MMSE score

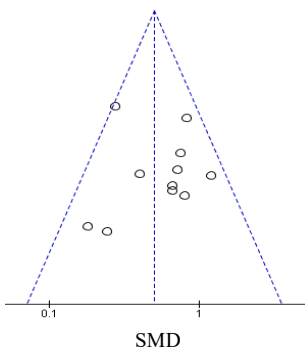


图 9 不良反应发生率的倒漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of adverse reaction rate

献均未提及退出、失访情况；(5)由于分类方法不同,未能对试验组与对照组中的不良反应按照症状等因素进行划分。

未来研究应参照国内外高质量 RCT,设计随机、分配隐藏、盲法实施、结局报告、病例脱落及退出描述更加详尽的临床试验,提高临床研究结果的完整性及客观性;需要纳入更多的多中心、大样本量且明确提及分配隐藏与盲法实施的高质量 RCT 以验证美金刚联合多巴丝肼改善 PDD 患者临床症状的效果;本研究未能对美金刚联合多巴丝肼针对不同年龄段、不同患病时间、不同种族患者的疗效进行分析,这些指标可以作为未来研究的方向;同时,PDD 患者在未出现精神症状、锥体外系症状时,仍可选用除金刚烷胺、抗胆碱能药外的抗 PD 药物(如多巴胺受体激动剂等)进行治疗,美金刚联合此类药物治疗 PDD 的疗效与安全性或作为未来的研究方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版) [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.  
Parkinson's disease and dyskinesia group, neurology branch, Chinese Medical Association, Parkinson's disease and dyskinesia group, neurology branch, Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of Parkinson's disease in China (Fourth Edition) [J]. Chin J Neurol, 2020, 53(12): 973-986.

[2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经



- 病学学组. 帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版) [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(8): 762-771.
- Parkinson's disease and dyskinesia group of the neurology branch of the Chinese Medical Association, Parkinson's disease and dyskinesia group of the neurology branch of the Chinese Medical Association, neuropsychology and behavioral neurology group of the neurology branch of the Chinese Medical Association. Diagnostic criteria and treatment guidelines for Parkinson's disease dementia (Second Edition) [J]. Chin J Neurol, 2021, 54(8): 762-771.
- [3] Aarsland D, Kurz M W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease [J]. J Neurol Sci, 2010, 289(1/2): 18-22.
- [4] Olivares D, Deshpande V K, Shi Y, et al. *N*-methyl *D*-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease [J]. Curr Alzheimer Res, 2012, 9(6): 746-758.
- [5] Szeto J Y, Lewis S J. Current treatment options for Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia [J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(4): 326-338.
- [6] Poewe W, Antonini A, Zijlmans J C, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: An old drug still going strong [J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 229-238.
- [7] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2007, 22(12): 1689-1837.
- [8] Higgins J P T, Savović J, Page M J, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [S]// Higgins J P T, Thomas J, Chandl E R J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 [EB/OL]. (2020-09-01) [2021-12-02]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [9] 严志聪. 盐酸美金刚改善帕金森病痴呆患者认知功能及日常生活能力的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(9): 97-99.
- Yan Z C. Observation on the effect of memantine hydrochloride on improving cognitive function and daily living ability of dementia patients with Parkinson's disease [J]. China Mod Med, 2016, 23(9): 97-99.
- [10] 买雷. 盐酸美金刚联合多巴丝肼治疗帕金森痴呆的效果及对患者认知功能日常生活能力的影响 [J]. 临床医学, 2019, 39(12): 98-99.
- Mai L. Effect of memantine hydrochloride combined with dopazine on Parkinson's dementia and its impact on cognitive function and daily living ability of patients [J]. Clin Med, 2019, 39(12): 98-99.
- [11] 刘永启. 盐酸美金刚治疗帕金森痴呆的效果及对认知功能炎症因子的影响 [J]. 首都食品与医药, 2020, 27(12): 96-97.
- Liu Y Q. Effect of memantine hydrochloride on Parkinson's dementia and its effect on cognitive function and inflammatory factors [J]. Capital Food Med, 2020, 27(12): 96-97.
- [12] 康传铭. 盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的疗效 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(14): 97.
- Kang C M. Efficacy of memantine hydrochloride in improving cognitive function and daily living ability of Parkinson dementia patients [J]. Guide Chin Med, 2016, 14(14): 97.
- [13] 廖新生. 盐酸美金刚对老年帕金森痴呆患者认知功能、安全性的影响 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(20): 3537-3539.
- Liao X S. Effect of memantine hydrochloride on cognitive function and safety of senile Parkinson dementia patients [J]. J Med Theo Pract, 2021, 34(20): 3537-3539.
- [14] 李桂花, 林晓静, 杨建波, 等. 盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5053-5054.
- Li G H, Lin X J, Yang J B, et al. Efficacy of memantine hydrochloride in improving cognitive function and daily living ability of Parkinson dementia patients [J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(18): 5053-5054.
- [15] 李红亮. 盐酸美金刚联合多巴丝肼片治疗帕金森痴呆的效果和安全性 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(12): 2217-2218.
- Li H L. Effect and safety of memantine hydrochloride combined with madopar tablets in the treatment of Parkinson's dementia [J]. Henan Med Res, 2018, 27(12): 2217-2218.
- [16] 欧阳基鹏, 何慧君, 房洁新. 探讨盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力上的疗效 [J]. 北方药学, 2015, 12(6): 80-81.
- Ouyang J P, He H J, Fang J X. To explore the efficacy of memantine hydrochloride in improving cognitive function and daily living ability of patients with Parkinson's dementia [J]. J North Pharm, 2015, 12(6): 80-81.
- [17] 王红, 刘海辉. 盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力中的疗效 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(3): 103-104.
- Wang H, Liu H H. Efficacy of memantine hydrochloride in improving cognitive function and daily living ability of Parkinson dementia patients [J]. Guid Chin Med, 2016, 14(3): 103-104.

- [18] 罗志娟, 高正伟, 邱麟, 等. 盐酸美金刚对帕金森病痴呆患者炎性因子的表达及认知功能的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(10): 743-746.  
Luo Z J, Gao Z W, Qiu L, et al. Effect of memantine hydrochloride on the expression of inflammatory factors and cognitive function in dementia patients with Parkinson's disease [J]. Mil Med J South China, 2015, 29(10): 743-746.
- [19] 赖敏. 盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2017, 41(7): 636-637.  
Lai M. Observation on the efficacy of memantine hydrochloride in improving cognitive function and daily living ability of Parkinson dementia patients [J]. Heilongjiang Med J, 2017, 41(7): 636-637.
- [20] 陈兴华. 盐酸美金刚在改善帕金森痴呆患者认知功能和日常生活能力的疗效 [J]. 系统医学, 2018, 3(19): 55-57.  
Chen X H. Efficacy of memantine hydrochloride in improving cognitive function and daily living ability of Parkinson dementia patients [J]. System Med, 2018, 3(19): 55-57.
- [21] 黄刚. 盐酸美金刚治疗帕金森痴呆的效果及对患者认知功能和日常生活能力的影响 [J]. 临床医学, 2017, 37(12): 107-108.  
Huang G. Effect of memantine hydrochloride on Parkinson's dementia and its impact on cognitive function and daily living ability of patients [J]. Clin Med, 2017, 37(12): 107-108.
- [22] 黄荣. 盐酸美金刚治疗老年帕金森病痴呆的临床疗效分析 [J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(4): 554-556.  
Huang R. Analysis of clinical efficacy of memantine hydrochloride in the treatment of senile Parkinson's disease dementia [J]. J Math Med, 2018, 31(4): 554-556.
- [23] Tysnes O B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. J Neural Transm, 2017, 124(8): 901-905.
- [24] GBD 2019 Dementia Collaborators. The burden of dementia due to down syndrome, Parkinson's disease, stroke, and traumatic brain injury: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. Neuroepidemiology, 2021, 55(4): 286-296.
- [25] Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? [J]. Mov Disord, 2003, 18(Suppl 6): S63-S71.
- [26] Birks J S, Harvey R J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6(6): CD001190.
- [27] Szigeti K, Hafeez M U. Exploring the role of donepezil in dementia with Lewy bodies [J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51(10): 579-590.
- [28] 张光妍, 陈文荣, 凌亚兴, 等. 胆碱酯酶抑制剂联合抗精神病药对老年帕金森患者高级认知功能的影响 [J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14(6): 718-720.  
Zhang G Y, Chen W R, Ling Y X, et al. Effect of cholinesterase inhibitors combined with antipsychotics on advanced cognitive function of elderly Parkinson's patients [J]. J Bethune Med Univ, 2016, 14(6): 718-720.
- [29] Williams-Gray C H, Foltynie T, Lewis S J, et al. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options [J]. CNS Drugs, 2006, 20(6): 477-505.
- [30] Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's disease: An updated systematic review and Meta-analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60(2): 401-425.
- [31] 王天俊, 王建华, 吕佩源. 美金刚治疗认知障碍的研究进展 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(24): 2191-2194.  
Wang T J, Wang J H, Lv P Y. Research progress of memantine in treating cognitive impairment [J]. Clin Focus, 2012, 27(24): 2191-2194.
- [32] 巩守伟. 多巴丝肼联合米氮平对帕金森患者的疗效 [J]. 心理月刊, 2022, 17(6): 16-18.  
Gong S W. Effect of madopar combined with mirtazapine on Parkinson's disease [J]. Psychol Month, 2022, 17(6): 16-21.
- [33] 洪汉林, 苏亚玲, 苏嵘, 等. MoCA 和 MMSE 量表串联用于轻度认知障碍患者的筛查 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4815-4817.  
Hong H L, Su Y L, Su R, et al. Concatenation of MOCA and MMSE scales for screening patients with mild cognitive impairment [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(19): 4815-4817.

[责任编辑 李红珠]