

## 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效和安全性的系统评价和试验序贯分析

陈小霞<sup>1,2</sup>, 唐路军<sup>3\*</sup>, 任迪<sup>4</sup>, 赵利华<sup>2</sup>

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001
2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530001
3. 湖南航天医院, 湖南 长沙 410221
4. 长沙卫生职业学院, 湖南 长沙 410605

**摘要:** 目的 通过系统评价和试验序贯分析 (TSA) 综合评价石杉碱甲治疗阿尔茨海默病 (AD) 的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang data)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM), 纳入比较石杉碱甲治疗 AD 的随机对照试验和队列研究, 检索时限均从建库至 2024 年 4 月 1 日。由 2 位评价员独立筛选和评价, 应用 RevMan 5.4 和 Stata 17.0 软件进行系统评价, TSA 0.9.5.10 beta 软件进行 TSA。结果 共纳入 25 项研究, 包括 1813 例患者。Meta 分析结果显示: (1) 与对照组相比, 试验组有效率更高 [RR=1.46, 95%CI (1.29, 1.65),  $P<0.000\ 01$ ], 不同药物、剂量、疗程、痴呆程度、研究类型的亚组分析结果一致; (2) 试验组 MMSE 量表评分、MQ 量表评分、HDS-R 量表评分更高 [MD=3.99, 95%CI (2.32, 5.67),  $P<0.000\ 01$ ]、[MD=5.09, 95%CI (2.71, 7.47),  $P<0.000\ 01$ ]、[MD=2.59, 95%CI (1.62, 3.55),  $P<0.000\ 01$ ]; (3) 试验组不良反应高于对照组, 差异有统计学意义 [RR=1.62, 95%CI (1.21, 2.19),  $P=0.001$ ]; (4) 敏感性分析提示结果较为稳健; (5) 有效率和不良反应的 Egger's 检验提示存在发表偏倚; (6) TSA 进一步表明石杉碱甲治疗 AD 有效率和不良反应结论的可靠性。结论 石杉碱甲能改善 AD 患者的认知功能, 存在的不良反应多为轻度不良反应, 临床可根据患者总体情况综合考虑。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 石杉碱甲; 不良反应; 系统评价; 序贯分析

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)02-0496-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.022

## Efficacy and safety of huperzine A in treatment of Alzheimer's disease based on systematic review and sequential analysis of experiments

CHEN Xiaoxia<sup>1,2</sup>, TANG Lujun<sup>3</sup>, REN Di<sup>4</sup>, ZHAO Lihua<sup>2</sup>

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China
3. Hunan Aerospace Hospital, Changsha 410221, China
4. Changsha Health Vocational College, Changsha 410605, China

**Abstract: Objective** To analyze the efficacy and safety of huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease (AD) by systematic evaluation and trial sequencing. **Methods** Computerized searches of PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and Chinese Biomedical Literature Database (CBM) were performed to include randomized controlled comparing huperzine A treatment of AD trials and cohort studies, and the search timeframe was from the establishment of the database to April 1st, 2024 for all of them. Two evaluators independently screened and evaluated the studies, applying RevMan 5.4 and Stata 17.0 software for systematic evaluation, and TSA 0.9.5.10 beta software for TSA. **Results** A total of 25 papers were included, including 1 813 patients. The results of the Meta-analysis showed that:(1) compared with the control group, the effectiveness rate of the huperzine A group was higher [RR=1.46 with a 95% CI (1.29, 1.65),  $P<0.000\ 01$ ], with consistent results for subgroup analyses of different

收稿日期: 2024-06-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160933); 广西壮族自治区自然科学基金项目 (2022GXNSFAA035577); 广西壮族自治区中医药管理局科技项目 (GXZY20210072); 广西中医药适宜技术与开发与推广项目 (GZSY22-20)

作者简介: 陈小霞 (1996—), 女, 博士研究生, 主要从事针灸防治老年病和治未病研究。E-mail: 804866338@qq.com

\*通信作者: 唐路军 (1989—), 男, 主治医师, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病。E-mail: 15873129282@163.com

drugs, dosages, duration of treatment, degree of dementia, and type of study; (2) The MMSE scale scores, MQ scale scores, and HDS-R scale scores were higher in the sarcosine A group [MD = 3.99, 95% CI (2.32, 5.67),  $P < 0.000\ 01$ ], [MD = 5.09, 95%CI (2.71, 7.47),  $P < 0.000\ 01$ ], [MD = 2.59, 95%CI (1.62, 3.55),  $P < 0.000\ 01$ ]; (3) The adverse reactions in the huperzine A group were higher than those in the control group; (4) Sensitivity analysis suggested that the results were more robust; (5) Egger's test for the effective rate and adverse reactions suggested that there was publication bias; And (6) TSA further affirmed the reliability of the conclusions on the effective rate and adverse reactions in the treatment of AD with huperzine A. **Conclusion** Huperzine A can improve cognitive function in patients with AD, and the common adverse reactions are mostly mild. The clinical selection may vary based on the overall condition of the patients.

**Key words:** Alzheimer's disease; huperzine A; adverse reaction; systematic review; trial sequential analysis

阿尔茨海默病 (AD) 是最常见以认知功能障碍为主要表现的神经退行性疾病, 发病率极高且不可逆, 给家庭和社会带来了巨大的负担<sup>[1]</sup>。胆碱酯酶抑制剂 (ChEIs) 是当前主要治疗 AD 的药物, 能增加突触间隙乙酰胆碱含量, 延缓 AD 的认知功能衰退, 主要包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和石杉碱甲<sup>[2]</sup>。但是多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏延缓患者认知衰退的临床效果不明显, 部分患者还出现严重的腹泻、呕吐和眩晕等不良反应 (ADR)<sup>[3]</sup>, 且这 3 种药物价格相对昂贵, 易促使患者中断甚至忽视治疗。2018 年《中国痴呆与认知障碍诊治指南》<sup>[4]</sup>中支持 ChEIs 药物间转换治疗, 如使用一种药物治疗无效或因 ADR 不耐受时, 换用其他 ChEIs, 可提高疗效和患者耐受性, 寻找高适应、可替代的药物尤为迫切。石杉碱甲是从中国特有石杉科中草药植物千层塔 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. 中分离到的一种高效、可逆、高选择性的 ChEIs, 具有作用时间长、口服生物利用度高、ADR 小等优点<sup>[5]</sup>。1996 年在我国被批准用于 AD, 且价格远低于进口药多奈哌齐与卡巴拉汀, 在同类产品中更利于减轻普通家庭的经济负担<sup>[6]</sup>。但是石杉碱甲治疗 AD 的临床疗效、剂量、疗程和 ADR 程度在国内外尚未达成共识, 缺乏大样本、高质量的循证医学证据支撑, 导致药物临床应用受限<sup>[7]</sup>。既往有石杉碱甲治疗 AD 的系统评价<sup>[8]</sup>, 但年代久远, 纳入样本量少, 以致疗效评价不够全面, 对于石杉碱甲治疗 AD 的有效性存在争议<sup>[9]</sup>, 导致无法综合考量临床实际情况。因此, 本研究旨在纳入大样本、高质量文献, 系统评价石杉碱甲和安慰剂或其他化学药治疗 AD 的有效性和安全性, 并进行试验序贯分析 (TSA), 以期石杉碱甲治疗 AD 提供较为可靠的循证依据, 为临床用药提供参考选择。

## 1 方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (RCT) 和队列研

究 (CS)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为 AD 的患者, 性别、年龄、种族、国籍等均不限。文献需有明确的 AD 诊断标准, 如美国精神病学会精神障碍诊断和统计手册 (DSM-IV-R)<sup>[10]</sup>、美国国立老化研究所和 AD 学会制定的诊断标准 (NIA-AA)<sup>[11]</sup>、NINCDS-ADRDA (美国国立神经病学、语言交流障碍和卒中研究所-AD 及相关疾病学会制定的诊断标准)<sup>[12]</sup>、中国痴呆诊疗指南<sup>[13]</sup>等。

1.1.3 干预措施 试验组为石杉碱甲的各种剂型 (包括片剂、胶囊等), 对照组为单一安慰剂或其它西药, 2 组之间如有其他基础治疗, 须保持一致。

1.1.4 结局指标 临床治疗效果: ①有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 (显效: 认知障碍完全消失或明显改善; 有效: 认知障碍有所减轻或轻度改善; 无效: 认知障碍无改善或恶化)。认知功能量表变化: ②简易智力状态检查量表 (MMSE)<sup>[14]</sup>: 用于判定患者的认知功能, 得分越高表示病情越轻; ③记忆商量表 (MQ)<sup>[15]</sup>: 反映受试者各方面记忆能力的特点, 得分越高则记忆越好; ④改良长谷川痴呆量表 (HDS-R) 该量表评分简单, 受文化程度影响相对较小, 得分越高则记忆越好。安全性评价: ⑤ADR。

### 1.2 排除标准

(1) 中、英文重复发表; (2) 合并其他影响认知功能的疾病, 如帕金森、脑卒中等。(3) 数据资料不全, 或与原文作者联系无法补充的文献; (4) 不包含任意一种结局指标; (5) 病例人数少于 10 例。

### 1.3 检索策略

计算机全面检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang data)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM), 收集石杉碱甲治疗 AD 的文献, 检索时限均从建库至 2024

年 4 月 1 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式,中文检索词包括“阿尔茨海默病”“阿尔茨海默”“老年性痴呆”“老年痴呆”“老年痴呆症”“AD”“石杉碱甲”“哈伯因”“双益平”“福定碱”“随机对照”“随机”“对照”“临床试验”“临床观察”“疗效”。英文检索词包括“Alzheimer’s disease”“Alzheimer dementia”“huperzine A”“randomized controlled trial”“double-blind”“clinical trial”“study”等。

### 1.4 文献筛选与数据提取

将文献导入 NoteExpress 软件,由 2 位研究者独立筛选、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则与第 3 方协商解决。提取内容包括人口学基线、方法学特征、干预措施、结局指标等。

### 1.5 偏倚风险评价

由 2 位研究者独立采用 Cochrane 5.1.0 的偏倚风险评估工具对 RCT 进行质量评价,并交叉核对结果,绿色表示低风险,黄色表示不清楚,红色表示高风险,若各项评估标准皆为低风险,则文献质量较高,若存在不清楚且无高风险,则文献质量中等,若出现高风险,则文献质量较低<sup>[16]</sup>。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对 CS 质量评价,总分 9 分,总分  $\geq 7$  分为高质量,5~6 分为中等质量,0~4 分为低质量<sup>[17]</sup>。

### 1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件统计分析,计数资料采用相对危险度(RR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,均给出其点估计值和 95% 置信区间(CI)。异质性采用  $Q$  检验(检验水准为  $\alpha=0.1$ )和  $I^2$  检验,  $I^2 \leq 50\%$ ,  $P > 0.1$  为无统计学异质性,采用固定效应模型;反之,有统计学异质性<sup>[18]</sup>,用随机效应模型,检验水准  $\alpha=0.05$ ,为寻找异质性来源行亚组分析,使用敏感性分析逐一剔除文献评估稳健性。此外,采用 Stata 17.0 软件的 Egger’s 检验评估发表偏倚。为了尽可能避免因随机误差而产生的假阳性错误,使用 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行 TSA,通过样本量估算获得稳定结论所期望的信息量(RIS),即显著性差异所需的病例数,设置基本参数<sup>[19]</sup>: I 类错误  $=0.05$ , II 型错误  $\beta=0.1$ , 内嵌无效界值  $power=80\%$ , 信息轴根据累积样本量, RIS 选择自行评估,异质性校正基于模型的变异值,进行双侧检验等。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出文献 1 158 项,文献去重,阅读题目、摘要、全文,排除不符合文献,最终纳入 25 项文献<sup>[20-44]</sup>,包括 1 813 例患者,文献筛选流程图见图 1。

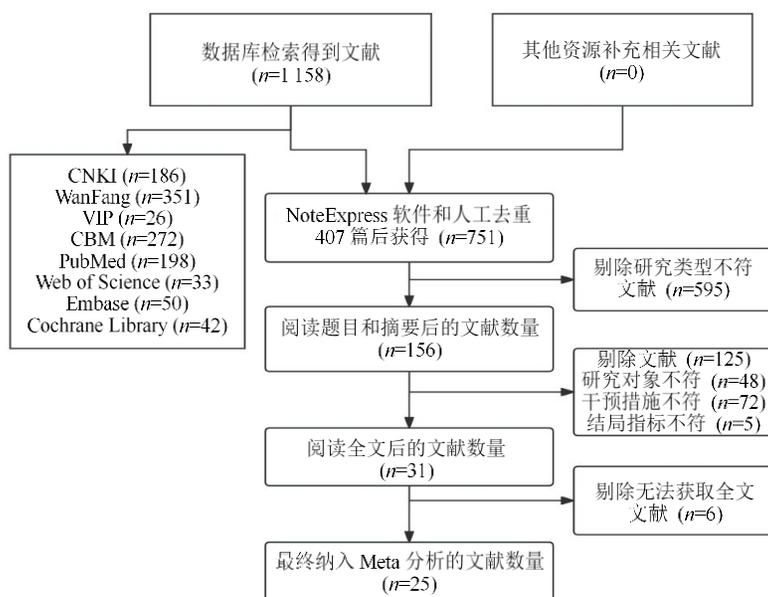


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of literature screening

## 2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评价

纳入文献的基本特征见表 1。21 项<sup>[20-40]</sup>研究为 RCT，其中 5 项<sup>[23,26,33-35]</sup>研究描述了具体随机方法，其余仅描述为随机；所有研究均未提及分配隐藏；7 项<sup>[23,33-35,37,39-40]</sup>研究描述了盲法情况；2 项<sup>[31,35]</sup>研

究报告了失访及退出，进行意愿治疗分析（ITT），结局指标报告完整，其余文献结局指标也完整；其他偏倚来源不清楚。经评估 21 项研究质量中等，详见图 2。另外 4 项<sup>[41-44]</sup>研究为 CS，NOS 整体评分为 7~8 分，见表 2。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included article

纳入文献	研究类型	组别	样本数/例	性别/例 (男/女)	年龄/岁	病程/年	痴呆程度	干预措施	疗程	结局指标
王存勇 <sup>[20]</sup>	RCT	试验	47	24/23	69.27±2.48	—	—	石杉碱甲片 0.4 mg·d <sup>-1</sup>	6 个月	有效率, MMSE, ADR
		对照	47	25/22	68.36±2.50			多奈哌齐片 5 mg·d <sup>-1</sup>		
李锦 <sup>[21]</sup>	RCT	试验	45	25/20	68.40±3.50	3.30±0.80	—	石杉碱甲胶囊 0.2 mg·d <sup>-1</sup>	3 个月	有效率, MMSE, ADR
		对照	45	26/19	68.20±3.70	3.20±0.70		维生素 E 软胶囊 0.3 g·d <sup>-1</sup>		
高接子 <sup>[22]</sup>	RCT	试验	41	20/21	72.85±3.10	2.51±0.10	—	石杉碱甲片 0.3 mg·d <sup>-1</sup>	—	有效率, MMSE, ADR
		对照	41	21/20	72.10±2.85	2.40±0.11		维生素 E 软胶囊 0.3 g·d <sup>-1</sup>		
张建明 <sup>[23]</sup>	RCT	试验	38	—	68.50±6.30	—	重度	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup> , 连续给药 1 周后改为 0.3 mg·d <sup>-1</sup>	4 个月	ADR
		对照	40		68.60±6.50			安慰剂		
伍卫 <sup>[24]</sup>	RCT	试验	25	15/10	51~86	—	—	石杉碱甲片起始剂量 0.2 mg·d <sup>-1</sup> , 最大剂量 0.4 mg·d <sup>-1</sup>	24 周	有效率, MMSE, ADR
		对照	25	16/9	53~88			多奈哌齐片起始剂量 5 mg·d <sup>-1</sup> , 最大剂量 10 mg·d <sup>-1</sup>		
史宝和 <sup>[25]</sup>	RCT	试验	30	—	—	—	轻中度	石杉碱甲片 0.4 mg·d <sup>-1</sup>	12 周	MMSE, MQ, HDS-R, ADR
		对照	30					安慰剂		
杨静 <sup>[26]</sup>	RCT	试验	100	55/45	70.00±4.30	—	—	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup>	6 个月	有效率, MMSE, ADR
		对照	100	51/49	67.00±3.80			多奈哌齐片 5 mg·d <sup>-1</sup>		
席绪明 <sup>[27]</sup>	RCT	试验	33	12/21	73.60±5.80	4.50±1.50	轻中度	石杉碱甲胶囊 0.3 mg·d <sup>-1</sup> , 1 周后改为 0.45 mg·d <sup>-1</sup>	2 个月	有效率, ADR
		对照	33	11/22	73.40±5.90	4.30±1.60		维生素 C 软胶囊 0.3 g·d <sup>-1</sup>		
刘密 <sup>[28]</sup>	RCT	试验	23	—	—	—	轻中度	石杉碱甲胶丸 0.4 mg·d <sup>-1</sup>	2 个月	有效率, MMSE, MQ, HDS-R
		对照	23					吡拉西坦片 2.4 g·d <sup>-1</sup>		
李雯妮 <sup>[29]</sup>	RCT	试验	18	14/4	75.23±7.05	—	—	石杉碱甲片 0.3 mg·d <sup>-1</sup>	12 周	MMSE, ADR
		对照	12	10/2	76.12±5.96			安慰剂		
贾怡蓓 <sup>[30]</sup>	RCT	试验	30	—	—	—	—	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup>	—	有效率, MMSE
		对照	30					吡拉西坦片 2.4 g·d <sup>-1</sup>		
黄明震 <sup>[31]</sup>	RCT	试验	55	22/33	78.68±7.33	—	重度	石杉碱甲片 0.6 mg·d <sup>-1</sup>	6 个月	MMSE
		对照	55	23/32	79.92±6.64			维生素 C 片		

表 1 (续)

纳入文献	研究类型	组别	样本数/例	性别/例 (男/女)	年龄/岁	病程/年	痴呆程度	干预措施	疗程	结局指标
邝明子 2004 <sup>[32]</sup>	RCT	试验	32	10/22	75.60±2.50	3.20±2.10	轻中	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup> 吡拉西坦片 3.6 g·d <sup>-1</sup>	3 个月	有效率, MMSE, HDS- R, ADR
	对照	29	9/20	74.80±3.40	2.90±1.10	度				
周伯荣 2004 <sup>[33]</sup>	RCT	试验	13	6/7	70.25±10.89	—	—	石杉碱甲片 0.3 mg·d <sup>-1</sup> 维生素 B6 片 0.03 g·d <sup>-1</sup>	36 周	MMSE, ADR
	对照	13	6/7	70.25±10.89						
阳初玉 2003 <sup>[34]</sup>	RCT	试验	35	22/13	76.80±3.50	—	—	石杉碱甲片 0.3 mg·d <sup>-1</sup> 安慰剂	16 周	MMSE, ADR
	对照	30	20/10	75.80±2.90						
张振馨 2002 <sup>[35]</sup>	RCT	试验	100	55/45	71±7	3.20±2.20	轻中	石杉碱甲片起始剂量为 0.2 mg·d <sup>-1</sup> , 第 2~3 周调整为 0.3 mg, 每天 2 次, 第 4~ 12 周 0.4 mg, 每天 2 次 安慰剂	12 周	MMSE, ADR
	对照	102	56/46	70±9	3.40±3.00					
王丽娟 1999 <sup>[36]</sup>	RCT	试验	36	14/22	72	—	轻中	石杉碱甲片 0.3 mg·d <sup>-1</sup> 吡拉西坦片 1.2 g·d <sup>-1</sup>	8 周	有效率, MMSE, MQ, HDS- R, ADR
	对照	36	16/20	73						
柴新生 1998 <sup>[37]</sup>	RCT	试验	22	11/11	57.32±5.03	3.09±1.19	轻中	石杉碱甲片 0.4 mg·d <sup>-1</sup> 安慰剂	2 个月	有效率, MMSE, MQ, HDS- R, ADR
	对照	26	13/13	58.38±4.36	2.46±0.71	度				
刘建农 1998 <sup>[38]</sup>	RCT	试验	23	11/12	65.12±4.93	2.95±1.25	—	石杉碱甲片 0.3 mg·d <sup>-1</sup> 吡拉西坦片 2.4 g·d <sup>-1</sup>	8 周	有效率, MMSE, MQ, ADR
	对照	18	8/10	64.87±4.86	3.02±1.14					
刘福根 1995 <sup>[39]</sup>	RCT	试验	14	5/9	77.80±7.60	2.90±1.70	—	石杉碱甲片 0.4 mg·d <sup>-1</sup> 安慰剂	2 个月	有效率, MMSE, HDS- R, ADR
	对照	14	9/5	77.50±8.70	3.20±2.50					
徐嗣荪 1995 <sup>[40]</sup>	RCT	试验	50	28/22	66±11	3.10±1.60	—	石杉碱甲片 0.4 mg·d <sup>-1</sup> 安慰剂	8 周	MMSE, ADR
	对照	53	29/24	67±11	3.00±1.80					
李然 2020 <sup>[41]</sup>	CS	试验	27	11/16	78.30±2.80	4.60±1.10	—	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup> 吡拉西坦片 4.8 g·d <sup>-1</sup>	6 个月	有效率, MMSE, ADR
	对照	27	10/17	78.60±2.20	4.70±1.00					
陈娟 2016 <sup>[42]</sup>	CS	试验	22	10/12	75.60±5.10	3.50±2.60	—	石杉碱甲胶囊 0.2 mg·d <sup>-1</sup> 维生素 E 软胶囊 0.3 g·d <sup>-1</sup>	12 周	有效率, MMSE, ADR
	对照	16	8/8	77.30±6.20	2.90±2.10					
李金星 2015 <sup>[43]</sup>	CS	试验	36	20/16	72.50±2.10	5.30±1.10	轻	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup> 多奈哌齐片 5 mg·d <sup>-1</sup>	6 个月	有效率, MMSE, ADR
	对照	33	18/15	72.30±2.40	5.50±1.00	中				
徐小花 2008 <sup>[44]</sup>	CS	试验	20	8/12	69.62±22.20	4.46±2.25	—	石杉碱甲片 0.2 mg·d <sup>-1</sup> , 1 周 后改为 0.3 mg·d <sup>-1</sup> 维生素 C 片 0.3 g·d <sup>-1</sup>	8 周	ADR
	对照	20	9/11	76.61±17.43	5.19±3.72					

黄明霞 2005	高揆子 2018	闫明子 2003	丁明子 2004	费怡蕾 2010	王存勇 2021	王丽娟 1999	柴新生 1998	杨静 2012	李雯静 2011	李楠 2018	徐小花 1995	张耀耀 2002	张建明 2016	席绪明 2012	周保荣 2004	史宝和 2013	刘福根 1995	刘建农 1998	刘密 2011	伍卫 2013
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

图 2 Cochrane 偏倚风险评价  
Fig. 2 Cochrane bias risk assessment

表 2 队列研究的 NOS 评分  
Table 2 NOS scoring table for cohort studies

纳入文献	研究人群选择				可比性		结局测量			总分
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	
李然 2020 <sup>[41]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
陈娟 2016 <sup>[42]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
李金星 2015 <sup>[43]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
徐小花 2008 <sup>[44]</sup>	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7

①暴露组；②非暴露组；③暴露因素的确定；④研究开始时，尚无任何结果指标观察；⑤研究控制了最重要的混杂因素；⑥研究控制了其他重要的混杂因素；⑦结局事件的评估；⑧结局的随访时间；⑨随访是否完整。

①Exposure group; ②non-exposed group; ③Determination of exposure factors; ④At the beginning of the study, there was no observation of any outcome indicators; ⑤The study controlled the most important confounding factors; ⑥The study controlled other important confounding factors; ⑦Evaluation of outcome events; ⑧Follow-up time of outcome; ⑨Whether the follow-up is complete.

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 13 项 RCT<sup>[20-22,24,26-28,30,32,36-39]</sup>和 3 项 CS<sup>[41-43]</sup>以有效率为结局指标，共 1 039 例患者。各研究间存在统计学异质性  $I^2=53%$ ,  $P<0.007$ , 使用随机效应模型，Meta 分析结果显示：试验组有效率高于对照组，差异有统计学意义[RR=1.46, 95% CI (1.29, 1.65),  $P<0.000 01$ ]，见图 3。对有效率进行亚组分析，见表 3：①在不同药物亚组中，试验组均能提高治疗 AD 的有效率，与吡拉西坦、多奈哌

齐、维生素类药物对比效果较好，均有统计学意义。②在不同痴呆程度亚组中，试验组均能提高治疗 AD 的有效率，有统计学意义。③在不同药物剂量亚组中，试验组 0.2~0.3 mg·d<sup>-1</sup> 或 0.40~0.45 mg·d<sup>-1</sup> 均能提高治疗 AD 的有效率，有统计学差异。④在不同用药疗程的亚组，与对照组相比，试验组也均能提高治疗 AD 的有效率，有统计学意义。⑤对研究类型进一步分组<sup>[45]</sup>，RCT 和 CS 亚组均显示，试验组的有效率具有统计学意义。

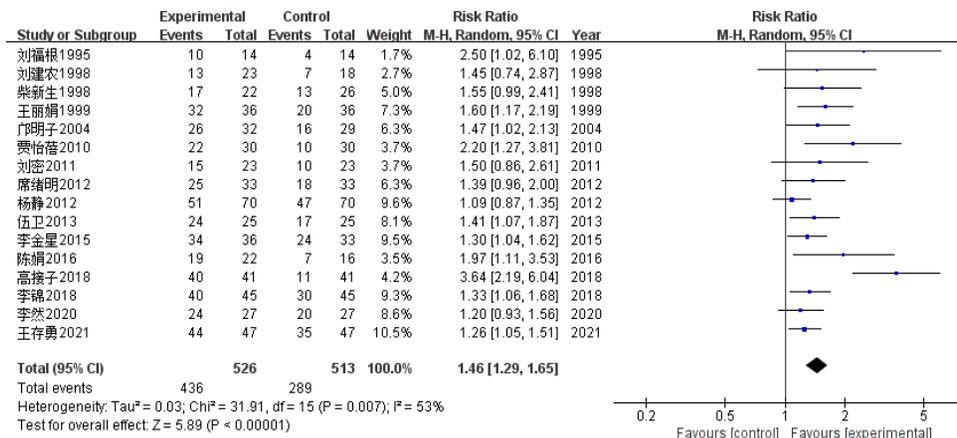


图 3 两组有效率 Meta 分析森林图  
Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in effective rate between two groups

表 3 亚组分析结果  
Table 3 Subgroup analysis results

结局指标	不同亚组	纳入文献数量	样本数	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		
				P 值	I <sup>2</sup> /%		效应量 (95%CI)	P 值	
有效率	(1) 不同药物								
	试验 vs 安慰剂	2	76	0.33	0	固定	1.79[1.19, 2.69]	0.005	
	试验 vs 吡拉西坦	6	334	0.40	2	固定	1.53[1.29, 1.80]	<0.000 01	
	试验 vs 多奈哌齐	4	353	0.47	0	固定	1.22[1.09, 1.37]	0.000 5	
	试验 vs 维生素类	4	276	0.001	81	随机	1.84[1.17, 2.90]	0.009	
	(2) 痴呆程度								
	轻中度	6	362	0.92	0	固定	1.45[1.26, 1.68]	<0.000 01	
	未分级	10	677	0.000 3	71	随机	1.52[1.24, 1.86]	<0.000 1	
	(3) 药物剂量								
	0.2~0.3 mg·d <sup>-1</sup>	10	707	0.000 8	68	随机	1.51[1.25, 1.83]	<0.000 1	
	0.40~0.45 mg·d <sup>-1</sup>	6	332	0.63	0	固定	1.42[1.23, 1.64]	<0.000 01	
	(4) 用药疗程								
	≤2 个月	6	301	0.91	0	固定	1.56[1.29, 1.88]	<0.00 001	
	≥6 个月	4	357	0.66	0	固定	1.19[1.07, 1.33]	0.002	
	2~6 个月内	4	239	0.64	0	固定	1.46[1.24, 1.71]	<0.000 01	
	(5) 研究类型								
	RCT	13	878	0.005	58	随机	1.50[1.29,1.75]	<0.000 01	
	CS	3	161	0.26	25	固定	1.36[1.15,1.62]	0.000 5	
	ADR	(1) 不同药物							
		试验 vs 安慰剂	7	500	0.43	0	固定	1.72[0.97, 3.04]	0.06
试验 vs 吡拉西坦		2	102	—	—	固定	11.88[0.72, 195.03]	0.08	
试验 vs 多奈哌齐		3	213	0.04	70	随机	0.90[0.39, 2.07]	0.80	
试验 vs 维生素类		6	342	0.45	0	固定	3.14[1.58, 6.27]	0.001	
(2) 痴呆程度									
轻中度		6	495	0.67	0	固定	1.57[0.91, 2.73]	0.11	
重度		1	78	—	—	固定	1.05[0.37, 2.98]	0.92	
未分级		11	584	0.02	53	随机	1.90[0.90, 4.01]	0.09	
(3) 药物剂量									
0.2~0.3 mg·d <sup>-1</sup>		11	620	0.34	11	固定	2.40[1.53, 3.75]	0.000 1	
0.40~0.45 mg·d <sup>-1</sup>		7	537	0.10	43	固定	1.08[0.72, 1.62]	0.71	
(4) 用药疗程									
≤2 月		5	223	0.07	54	随机	3.96[1.03, 15.24]	0.05	
≥6 月		3	189	0.03	72	随机	0.98[0.24, 4.09]	0.98	
2~6 月内		9	663	0.80	0	固定	1.47[0.97, 2.22]	0.07	
(5) 研究类型									
RCT		15	1 010	0.18	26	固定	1.40[1.00, 1.96]	0.05	
CS		3	147	0.09	59	随机	2.50[0.62, 10.10]	0.20	

2.3.2 MMSE 19 项 RCT<sup>[20-22,24-26,28-40]</sup>和 3 项 CS<sup>[41-43]</sup> 报告了 MMSE 量表评分, 共 1 558 例患者。各研究间存在统计学异质性  $I^2=98%$ ,  $P<0.000 01$ , 使用随机效应模型, Meta 分析结果显示: 试验组 MMSE 量表评分高于对照组, 差异有统计学意义[MD=3.99,

95% CI (2.32, 5.67),  $P<0.000 01$ ]。对研究类型分组, RCT 亚组[MD=4.04, 95% CI (2.18, 5.90),  $P<0.000 1$ ] 和 CS 亚组[MD=3.40, 95% CI (1.61, 5.18),  $P=0.000 2$ ]均显示, 试验组 MMSE 量表评分高于对照组。因异质性太大无法解决, 放弃进一步亚组分析。见图 4。

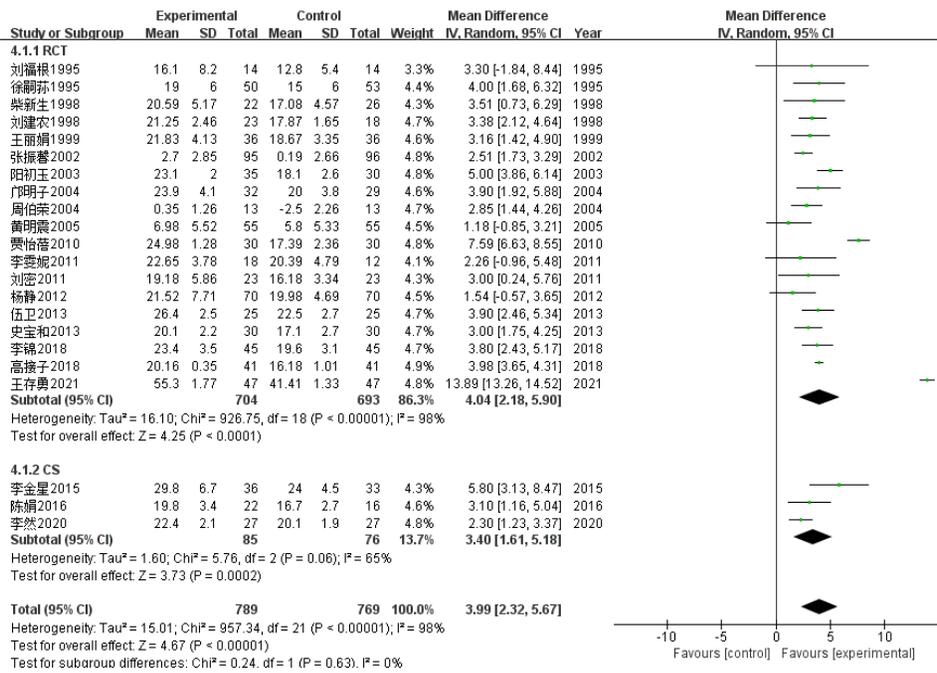


图 4 两组 MMSE Meta 分析森林图

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

2.3.3 MQ 5 项 RCT<sup>[25,28,36-38]</sup>报告了 AD 患者使用石杉碱甲的 MQ 量表评分, 共 267 例患者。各研究间不存在统计学异质性  $I^2=0%$ ,  $P<0.43$ , 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 试验组 MQ 量表评分优于对照组, 差异有统计学意义[MD=5.09, 95% CI (2.71, 7.47),  $P<0.0001$ ]。见图 5。

2.3.4 HDS-R 6 项 RCT<sup>[25,28,36-38]</sup>报告了 HDS-R 量表评分的情况, 共 357 例患者。各研究间不存在统计学异质性  $I^2=20%$ ,  $P=0.28$ , 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 试验组 HDS-R 量表评分高于对照组, 差异有统计学意义[MD=2.59, 95%CI (1.62, 3.55),  $P<0.0001$ ]。见图 6。

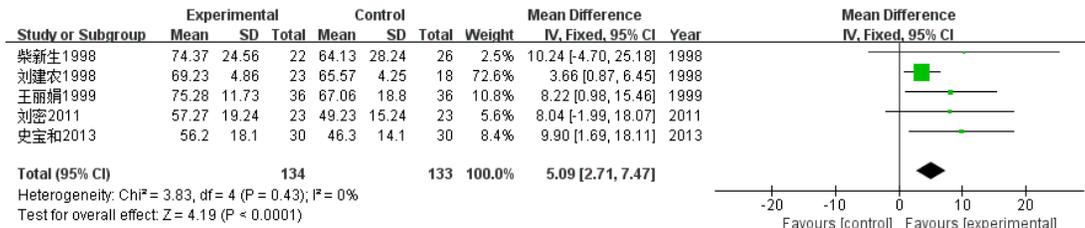


图 5 两组 MQ Meta 分析森林图

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

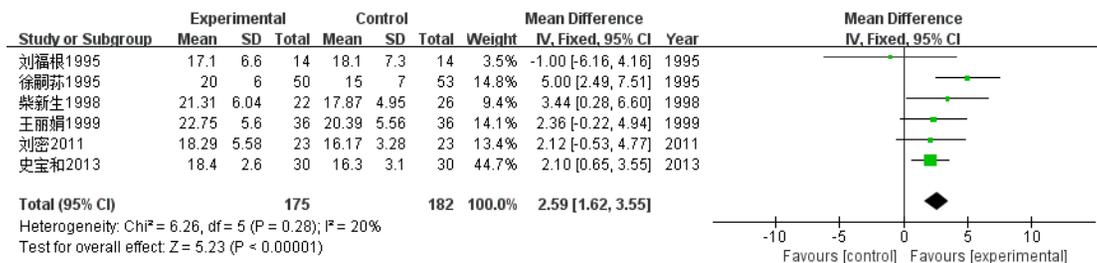


图 6 两组 HDS-R Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in HDS-R between two groups

**2.3.5 ADR** 15 项 RCT<sup>[20-25, 27, 29, 32-35, 37-39]</sup>和 3 项 CS<sup>[42-44]</sup>以 ADR 为结局指标, 共 1 157 例患者。各研究间不存在统计学异质性  $I^2=31\%$ ,  $P=0.11$ , 使用固定效应模型, Meta 分析结果显示: 试验组 ADR 高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.62, 95%CI (1.21, 2.19),  $P=0.001$ ], 见图 7。因药物 ADR 受多种因素影响, 可能存在临床异质性, 进一步行亚组分析, 见表 3: ①在不同药物亚组, 石杉碱甲 vs 维生素类药物, 出现统计学差异; 而在其余药物亚组, 石杉碱甲的 ADR 均无统计学差异, 考虑可能与药物自身或个体差异等多种因素有关。②在不同痴呆程度亚组, 石杉碱甲的 ADR 均无统计学差异, 但重度亚组仅纳入一项文献, 对重度 AD 患者产生的 ADR 是否有统计学意义, 尤待考量。③在不同药物剂量亚组,  $0.2\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  组与对照组相比,

有统计学差异,  $0.40\sim 0.45\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  组中石杉碱甲的 ADR 无统计学差异, 低剂量用药出现统计学差异, 考虑可能与个体耐受程度不同等因素有关。④在  $\leq 2$  个月、2~6 个月内、 $\geq 6$  个月的不同用药疗程亚组, 石杉碱甲的 ADR 均无统计学意义。⑤对研究类型分组, RCT 和 CS 亚组均显示, 试验组的 ADR 无统计学意义。

**2.4 敏感性分析**

对所有结局指标行敏感性分析, 逐一剔除纳入的研究, Meta 分析结果均未发生方向性改变, 提示结果较稳定。

**2.5 发表偏倚检测**

采用 Stata 17.0 软件对有效率、ADR 结局指标进行 Egger's 检验, 结果有效率 ( $P=0.002<0.05$ )、ADR ( $P=0.007<0.05$ ), 提示可能存在发表偏倚。见图 8。

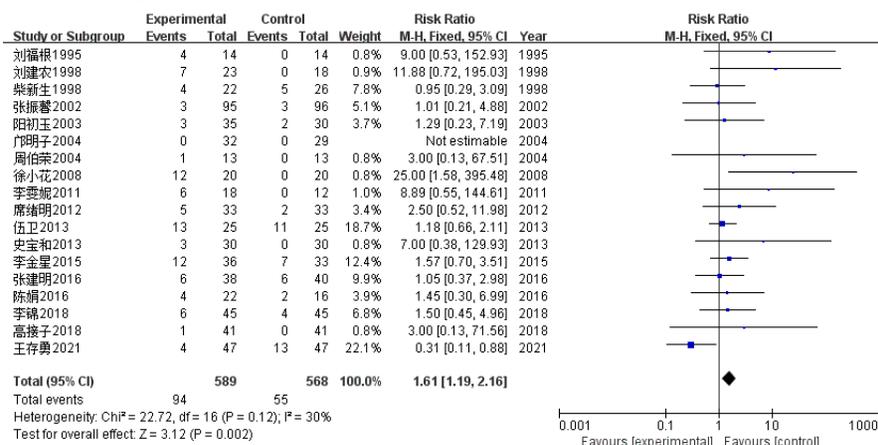


图 7 两组 ADR Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in ADR between two groups

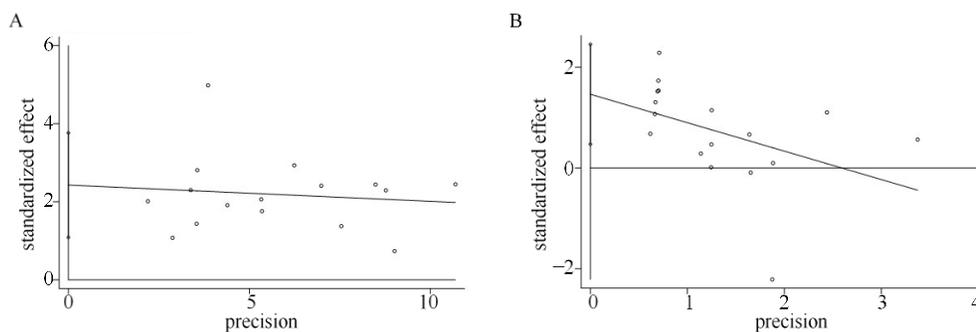


图 8 有效率 (A)、ADR (B) 的 Egger's 检验图

Fig. 8 Egger's test plots for efficacy (A) and adverse reactions (B)

**2.6 TSA**

**2.6.1 有效率 TSA** 按照相对危险降低度 (RRR) =  $1 - RR^{[9]}$ , 结合 Meta 分析结果, 设 RRR 为 -46%。对照组相对事件发生率 = 对照组事件发生数 / 对照

组总事件数, 故设为 56%。结果显示, Meta 分析累计 Z 值 (绿色实线) 在纳入第 1 项研究后穿过了传统界值 [灰色虚线,  $Z=1.96$  的水平线为传统的显著性水平线 ( $\alpha=0.05$ )], 在纳入第 4 项研究后穿过 TSA

曲线(紫色虚线),  $RIS=261$ , 在纳入第 6 项研究后样本量超过  $RIS$ , 表明试验组治疗 AD 的有效率高于对照组, 且足已达到所需的病例数。选择“Law of the Iterated Logarithm”进行惩罚统计量分析, I 类错误定义为 5%, 因此惩罚值  $\lambda=2$ , 惩罚后(蓝色实线)在纳入第 3 项研究后超过传统界值(灰色虚线,  $Z=1.96$ ), 进一步支持该结论。见图 9、10。

**2.6.2 ADR TSA** 设  $RRR$  为  $-61\%$ , 对照组相对事件发生率为  $56\%$ 。结果显示, Meta 分析累计 Z 值(绿色实线)在纳入第 2 项研究后穿过了传统界值(灰色虚线,  $Z=1.96$ ), 在纳入第 10 项研究后穿过 TSA 曲线(紫色虚线),  $RIS=1\ 695$ , 提示累计的样本量虽未达到  $RIS$ , 但已可获得较为扎实的依据, 今后需纳入更多高质量研究进一步探讨 ADR 的效应。惩罚统计量分析 I 类错误定义为 5%, 惩罚值  $\lambda=2$ , 惩罚后(蓝色实线)在纳入第 8 项研究后超过传统界值(灰色虚线,  $Z=1.96$ ), 结论具有可靠性。见图 11、12。

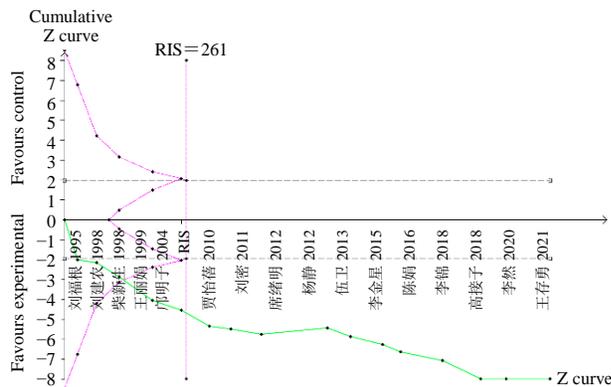


图 9 有效率的 TSA

Fig. 9 Efficient TSA

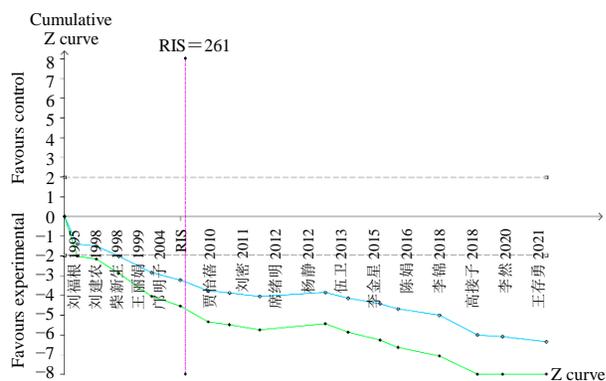


图 10 有效率惩罚统计量分析

Fig. 10 Efficiency penalty statistic analysis

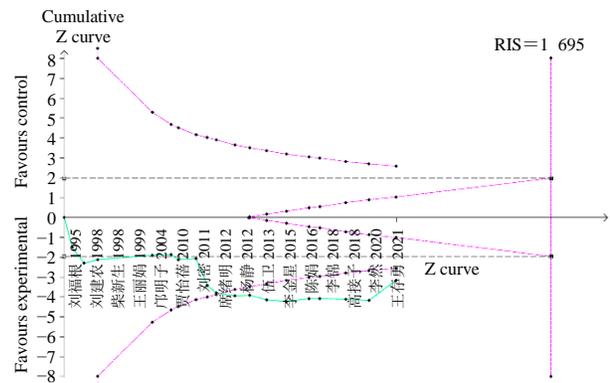


图 11 ADR 的 TSA

Fig. 11 TSA of adverse reactions

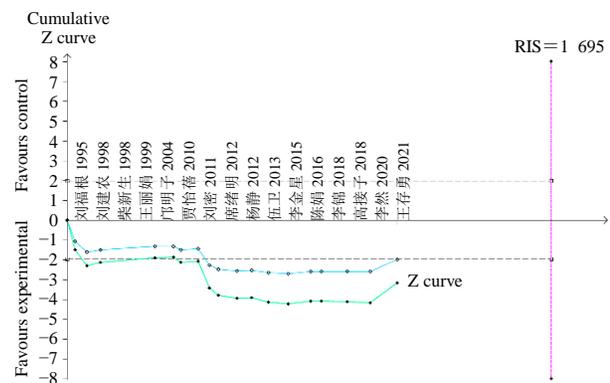


图 12 ADR 惩罚统计量分析

Fig. 12 Analysis of adverse reaction penalty statistics

### 3 讨论

在老龄化时代, 及时对 AD 进行有效干预具有重大的现实意义。研究<sup>[46]</sup>表明, AD 患者平均延迟 1 年发病, 10 年内每年可节约近 100 亿美元, 将极大减轻家庭和社会的负担。石杉碱甲在国内上市已久, 生物学功能已在体外和体内研究中得到充分验证<sup>[47]</sup>。其能明显增强乙酰胆碱活性, 抑制 AD 典型病变  $\beta$ -淀粉样蛋白积聚<sup>[48]</sup>, 还可通过抗炎症、抗凋亡等途径保护神经元, 这些多重作用使石杉碱甲成为治疗 AD 的高效药物<sup>[49]</sup>。但是既往缺乏大样本、高质量的循证医学证据支撑, 并未引起医疗人员重视。近年来 AD 发病激增和药物研发遇到的瓶颈, 国际上逐渐明晰石杉碱甲的优势, Gul 等<sup>[3]</sup>对 50 名存在认知障碍的巴基斯坦患者进行测试, 他们发现, 与基线表现相比, 经过 8 周石杉碱甲( $0.4\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )治疗后, 患者的认知能力和任务转换能力均有显著改善, 没有患者出现 ADR, 显示出石杉碱甲的有效性和耐受性。但是, Gul 等<sup>[50-51]</sup>的研究为自身前后

对照, 因此无法对比判断药物实际有效程度。相关文献指出, 证据整合中纳入非随机对照研究可进一步补充、递补 RCT 证据, 提高评价不同随机试验患者治疗效果差异的能力, 增加研究结论可信度, 故本研究纳入 RCT 和 CS, 对个体参与者数据进行综合系统评价和序贯分析, 以期丰富循证依据, 为临床应用提供参考。

Meta 分析结果表明, 石杉碱甲能有效改善 AD 患者的认知功能, MMSE 量表评分、MQ 量表评分、HDS-R 量表评分明显升高, ADR 高于对照组。与早年任晓蕾等<sup>[8]</sup>仅纳入 5 项 RCT, 并仅以安慰剂作为对照组的 Meta 分析结论一致, 本研究在扩大样本量和增加较高质量文献基础上, 所得结果具备参考意义。此外, 由于纳入标准的原因, 牛茜等<sup>[9]</sup>使用 AD 评定量表-认知项目 (ADAS-cog) 为 AD 结局指标, 结果差异无统计学意义。考虑其仅有 2 项文献, 不同国家人群具有不同的生活方式和个人体质等, 会导致研究间异质性较大, 所得结果证据量不足, 无法确认石杉碱甲治疗 AD 的效果。而且, 为了尽可能减少文献之间不同药物、痴呆程度、药物剂量、用药疗程、研究类型等带来的异质性, 本研究进行亚组分析, 一定程度上消除异质性对结果的影响。在有效率方面, 不同药物、痴呆程度、药物剂量、用药疗程、研究类型等的亚组分析结论一致; 在 ADR 方面, 石杉碱甲较对照组易产生 ADR, 考虑与药物、剂量和个体差异等多种因素有关, 文献报告多为轻度 ADR, 未发生严重 ADR, 且不经任何处理可自行消失或对症处理后缓解。最后, 有效率和 ADR 指标提示存在发表偏倚, 使用 TSA 进一步表明石杉碱甲治疗 AD 中有效率和 ADR 结论的可靠性。

综上所述, 石杉碱甲能改善 AD 患者的认知功能, 存在的 ADR 多为轻度 ADR, 具有临床应用的借鉴价值。但本研究尚存在局限: (1) 共纳入 25 项文献, 样本量充足, 数据相对完善, 但存在人种和地域限制, 较少外来人群的研究数据, 可能影响结论的外推性; (2) 纳入文献在结果数据完整性、选择性结局报告中表现较好, 但分配隐藏和其他潜在风险不清楚; (3) 各研究人员量表评估和患者用药后个体反应不同, 可能存在偏倚, 提倡临床开展更大样本、多中心、高质量的 RCT 研究予以验证, 以获得更严谨客观的临床证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 等. 天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2284-2300.  
Suo Z W, Wei K X, Xu Y, et al. Research progress on natural products improving Alzheimer's disease by regulating neuroinflammation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(7): 2284-2300.
- [2] Hampel H, Mesulam M M, Cuello A C, et al. WITHDRAWN: Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: Emerging evidence from translational and clinical research [J]. Alzheimers Dement, 2017: S1552-S5260(17)33719-6.
- [3] Tsai S J. Huperzine-A, a versatile herb, for the treatment of Alzheimer's disease [J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(10): 750-751.
- [4] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.  
China Dementia and Cognitive Disorders Writing Group, Specialized Committee on Cognitive Impairment Diseases, Neurologists Branch, Chinese Medical Doctors' Association, China. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China in 2018 (II): Guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease [J]. Natl Med J China, 2018, 98(13): 971-977.
- [5] Li X, Li W, Tian P F, et al. Delineating biosynthesis of Huperzine A, A plant-derived medicine for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Biotechnol Adv, 2022, 60: 108026.
- [6] Villegas C, Perez R, Petiz L L, et al. Ginkgolides and Huperzine A for complementary treatment of Alzheimer's disease [J]. IUBMB Life, 2022, 74(8): 763-779.
- [7] 杜荣蓉, 曲连悦, 孙珊珊, 等. 阿尔茨海默病的药物治疗研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 489-492.  
Du R R, Qu L Y, Sun S S, et al. Research status on drug therapy of Alzheimer's disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(5): 489-492.
- [8] 任晓蕾, 张海英, 李玉珍. 石杉碱甲治疗轻、中度阿尔茨海默病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(10): 909-913.  
Ren X L, Zhang H Y, Li Y Z. Meta-analysis of efficacy and safety of huperzine A for mild and moderate Alzheimer disease [J]. China Pharm, 2010, 21(10): 909-913.
- [9] 牛茜, 王蕾, 曹凯, 等. 胆碱酯酶抑制剂改善轻中度阿

- 尔茨海默病患者认知疗效的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(14): 1735-1742.
- Niu Q, Wang L, Cao K, et al. Effect of cholinesterase inhibitor on cognition of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A Meta-analysis [J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(14): 1735-1742.
- [10] Association A P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*[M]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), 2000.
- [11] Amariglio R E. Operationalizing the clinical staging scheme in the 2018 NIA-AA research framework [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(7): 395-396.
- [12] Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease [J]. Neurology, 1984, 34: 939-939.
- [13] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 269-283.
- Tian J Z, Xie H G, Wang L N, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia (2020) [J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(3): 269-283.
- [14] Folstein M F, Folstein S E, Mchugh P R. Mini-mental state [J]. J Psychiatric Res, 1975, 12(3): 89-198.
- [15] 贾娟. 作业疗法对改善老年抑郁症患者轻度认知功能障碍的临床效果观察 [J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(2): 236-237.
- Jia J. Clinical effect of occupational therapy on improving mild cognitive impairment in elderly patients with depression [J]. Chin J Public Health Eng, 2020, 19(2): 236-237.
- [16] Higgins J, Green S, Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0[J]. 2011.
- [17] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [18] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.
- Wang D, Zhai J X, Mou Z Y, et al. Discussing on the research of heterogeneity in Meta-analysis [J]. Chin J Evid Based Med, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [19] 邵明, 陈雨婷, 许伟, 等. 试验序贯分析原理及其在 Meta 分析中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2022, 39(1): 47-51.
- Shao M, Chen Y T, Xu W, et al. Principle of sequential analysis of experiments and Meta application in Meta-analysis [J]. Chin J Health Stat, 2022, 39(1): 47-51.
- [20] 王存勇. 盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者 MMSE 与 ADL 评分的影响 [J]. 康颐, 2021(6): 239.
- Wang C Y. Effect of Donepezil Hydrochloride on MMSE and ADL scores in patients with Alzheimer's disease [J]. Kang Yi, 2021, (6): 239.
- [21] 李锦, 龙志新, 李青. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病认知功能的疗效观察 [J]. 当代医学, 2018, 24(27): 93-95.
- Li J, Long Z X, Li Q. Effect of huperzine A on cognitive function of Alzheimer's disease [J]. Contemp Med, 2018, 24(27): 93-95.
- [22] 高接子. 观察石杉碱甲对阿尔茨海默病(AD)患者认知功能的改善作用 [J]. 心理医生, 2018, 24(25): 78-79.
- Gao J Z. To observe the effect of huperzine A on the improvement of cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD) [J]. Psychiatrist, 2018, 24(25): 78-79.
- [23] 张建明, 谢春明. 石杉碱甲治疗 38 例重症阿尔茨海默病的疗效及生活质量分析 [J]. 贵州医药, 2016, 40(9): 941-943.
- Zhang J M, Xie C M. Analysis of curative effect and quality of life of huperzine A in the treatment of 38 cases of severe Alzheimer's Harmo's disease [J]. Guizhou Med J, 2016, 40(9): 941-943.
- [24] 伍卫. 多奈哌齐与石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的对照研究 [J]. 长江大学学报(自科版), 2013, 10(24): 23-24, 26.
- Wu W. A comparative study of donepezil and huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease [J]. J Yangtze Univ Nat Sci Ed, 2013, 10(24): 23-24, 26.
- [25] 史宝和, 李玉锋, 李成洋, 等. 石杉碱甲治疗轻中度阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 37-38.
- Shi B H, Li Y F, Li C Y, et al. Clinical study of huperzine A on patients with mild and moderate Alzheimer disease [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2013, 16(1): 37-38.
- [26] 杨静, 杨传英, 宋超. 盐酸多奈哌齐与石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(21): 4631-4633.
- Yang J, Yang C Y, Song C. Efficacy of donepezil hydrochloride and huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(21): 4631-4633.
- [27] 席绪明, 蒲亚岚, 冯盛. 石杉碱甲在改善轻中度阿尔茨海默病的效果评价 [J]. 吉林医学, 2012, 33(32): 7021-7022.
- Xi X M, Pu Y L, Feng S. Evaluation of huperzine A in improving mild and moderate Alzheimer's disease [J]. Jilin Med J, 2012, 33(32): 7021-7022.
- [28] 刘密, 唐利群, 李佳. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(13): 28-30.
- Liu M, Tang L Q, Li J. The effect observation of Alzheimer

- treated with huperzine [J]. *China Med Her*, 2011, 8(13): 28-30.
- [29] 李雯妮, 虞华英. 石杉碱甲治疗轻中度阿尔茨海默病老年患者的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(11): 2096-2097.
- Li W N, Yu H Y. Therapeutic effect of huperzine A on elderly patients with mild to moderate Alzheimer's disease [J]. *Chin J Gerontol*, 2011, 31(11): 2096-2097.
- [30] 贾怡蓓, 白雪, 张宇红, 等. 从瘀辨治不同法则治疗 Alzheimer 病疗效的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(1): 37-39.
- Jia Y B, Bai X, Zhang Y H, et al. The observation of Alzheimer's disease by different rules based on blood stasis therapeutic dialectical principle [J]. *Chin J Integr Med Cardio /cerebrovascular Dis*, 2010, 8(1): 37-39.
- [31] 黄明震, 金方, 曾金明. 双益平治疗重度阿尔茨海默病为期 6 月的临床评估 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2005, 22(4): 377-378.
- Huang M Z, Jin F, Zeng J M. Clinic evaluation of huperzine A tablets treating serious Alzheimer's disease for a period of six months [J]. *Chin Med J Metall Ind*, 2005, 22(4): 377-378.
- [32] 邝明子, 肖卫民, 王世芳, 等. 石杉碱甲改善阿尔茨海默病患者智能障碍的效果评价 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(7): 1216-1217.
- Kuang M Z, Xiao W M, Wang S F, et al. Clinical evaluation of huperzine A in improving intelligent disorder in patients with Alzheimer's disease [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004, 8(7): 1216-1217.
- [33] 周伯荣, 许治强, 匡永峰, 等. 肠溶阿司匹林可能延缓阿尔茨海默病进展的疗效研究 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(16): 3020-3021.
- Zhou N, Xu Z Q, Kuang Y F, et al. Curative effect of aspirin for postponing the development of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004, 8(16): 3020-3021.
- [34] 阳初玉, 吕泽平, 郑陈光. 石杉碱甲治疗轻中度阿尔茨海默病的有效性及安全性研究 [J]. *中国临床康复*, 2003, 7(31): 4258-4259.
- Yang C Y, Lv Z P, Zheng C G. Efficacy and reliability of huperzine A in mild and moderate Alzheimer's disease [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2003, 7(31): 4258-4259.
- [35] 张振馨, 王新德, 陈清棠, 等. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的有效性和安全性的多中心双盲随机对照试验 [J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(14): 941-944.
- Zhang Z X, Wang X D, Chen Q T, et al. Clinical efficacy and safety of huperzine A in treatment of mild to moderate Alzheimer disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial [J]. *Natl Med J China*, 2002, 82(14): 941-944.
- [36] 王丽娟, 季文祥, 翁启声, 等. 石杉碱甲片治疗老年性痴呆 36 例临床观察 [J]. *上海医药*, 1999, 20(1): 16-18.
- Wang L J, Ji W X, Weng Q S, et al. Clinical observation on huperzine A tablet in the treatment of 36 cases of senile dementia [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 1999, 20(1): 16-18.
- [37] 柴新生, 翁正, 赵长英, 等. 双益平治疗阿尔茨海默氏病双盲对照观察 [J]. *上海医药*, 1998, 19(1): 16-17.
- Chai X S, Weng Z, Zhao C Y, et al. Double-blind controlled observation of Shuangyiping in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 1998, 19(1): 16-17.
- [38] 刘建农, 黄自勇, 周渊东, 等. 石杉碱甲片治疗阿耳茨海默病的临床疗效 [J]. *中国临床药理学杂志*, 1998, 7(6): 270-272.
- Liu J N, Huang Z Y, Zhou Y D, et al. The clinical observation of Alzheimer's disease treated by huperzine A [J]. *Chin J Clin Pharm*, 1998, 7(6): 270-272.
- [39] 刘福根, 方雍生, 高之旭, 等. 石杉碱甲片治疗 Alzheimer 病的随机对照双盲试验 [J]. *药物流行病学杂志*, 1995, 4(4): 196-198.
- Liu F G, Fang Y S, Gao Z X, et al. Double-blind control treatment of huperzine-A and placebo in 28 patients with Alzheimer disease [J]. *Chin J Pharmacopidemiol*, 1995, 4(4): 196-198.
- [40] Xu S S, Gao Z X, Weng Z, et al. Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1995, 16(5): 391-395.
- [41] 李然. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病认知功能减退效果分析 [J]. *糖尿病天地*, 2020, 17(9): 45.
- Li R. Effect of Huperzine A on cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Clin J Diabetes World*, 2020, 17(9): 45.
- [42] 陈娟, 夏燕, 孟祥武, 等. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病认知功能的疗效观察 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(1): 80-81.
- Chen J, Xia Y, Meng X W, et al. Therapeutic effect of huperzine A on cognitive function of Alzheimer's disease [J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2016, 11(1): 80-81.
- [43] 李金星. 轻中度阿尔茨海默病应用石杉碱甲的临床疗效观察 [J]. *医学信息*, 2015, 28(30): 248-249.
- Li J X. Clinical observation of huperzine A in mild to moderate Alzheimer's disease [J]. *Med Inf*, 2015, 28(30): 248-249.
- [44] 徐小花, 许之驹, 黄惠剑. 石杉碱甲治疗 40 例阿尔茨海默病患者的疗效分析 [J]. *中国民康医学*, 2008, 20(9): 904-905.

- Xu X H, Xu Z J, Huang H J. Evaluation of the clinic effect and the safety of huperzine A in the treatment of Alzheimer's Disease (AD) [J]. Med J Chin People's Health, 2008, 20(9): 904-905.
- [45] 段雪玉, 刘晓波, 温瑾, 等. 二甲双胍单用或辅助治疗恶性肿瘤患者疗效的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2792-2803.
- Duan X Y, Liu X B, Wen J, et al. Efficacy of metformin monotherapy or adjunctive therapy in the treatment of patients with malignant tumors: A Meta-analysis [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(24): 2792-2803.
- [46] 朱奕潼, 钟远. 正常脑老化与阿尔茨海默病的联系及早期识别 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(2): 497-500.
- Zhu Y T, Zhong Y. Relationship between normal brain aging and Alzheimer's disease and its early identification [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(2): 497-500.
- [47] Shukla M, Wongchitrat P, Govitrapong P. A synopsis of multitarget potential therapeutic effects of huperzine A in diverse pathologies-emphasis on Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Neurochem Res, 2022, 47(5): 1166-1182.
- [48] Friedli M J, Inestrosa N C. Huperzine A and its neuroprotective molecular signaling in Alzheimer's disease [J]. Molecules, 2021, 26(21): 6531.
- [49] 李琳, 杜岩. 中药有效成分石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 实用老年医学, 2017, 31(7): 613-616.
- Li L, Du Y. Research progress of huperzine A, an effective component of traditional Chinese medicine, in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Pract Geriatr, 2017, 31(7): 613-616.
- [50] 梅凡, 姚明宏, 王雨宁, 等. 随机和非随机干预研究的证据整合研究进展 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(9): 1102-1109.
- Mei F, Yao M H, Wang Y N, et al. Research progress on evidence synthesis of randomized and non-randomized studies of interventions [J]. Chin J Evid Based Med, 2023, 23(9): 1102-1109.
- [51] 王佩华, 卢菲, 宗志勇. 预防性使用抗菌药物预防关节镜术后感染有效性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(12): 1397-1402.
- Wang P H, Lu F, Zong Z Y. Efficacy of prophylactic antimicrobial use on preventing infections after arthroscopy: A Meta-analysis [J]. Chin J Evid Based Med, 2020, 20(12): 1397-1402.

[责任编辑 齐静雯]