

• 数据挖掘与循证医学 •

中成药治疗阿尔茨海默病的网状 Meta 分析

刘长宁¹, 张立娟², 侯翰如¹, 毕淑月¹, 李明襄¹, 韩欢¹, 王康锋^{2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 运用网状 Meta 分析评价中成药用于辅助治疗阿尔茨海默病的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方、中国生物医学文献数据库 (CBM) 收录的口服中成药治疗阿尔茨海默病的随机对照试验, 检索时限为各数据库建库至 2022 年 4 月。2 名研究员独立进行文献筛选、数据提取并对纳入的研究进行质量评价, 应用 Stata 16 对数据进行传统 Meta 分析以及网状 Meta 分析。**结果** 最终纳入 35 项研究, 包括复方海蛇胶囊、天智颗粒、银杏叶、六味地黄丸等 8 种中成药。网状 Meta 分析结果显示, (1) 认知评估: 在改善简易智力状态评分方面, 最优的前 3 种干预措施为复方苳蓉益智胶囊联合处方药>红景天胶囊联合处方药>六味地黄丸联合处方药; 在改善阿尔茨海默病评估量表-认知方面, 最优的前 3 种干预措施为复方苳蓉益智胶囊联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>复方丹参片联合处方药。(2) 在治疗总有效率方面, 最优的前 3 种干预措施为复方苳蓉益智胶囊联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>天智颗粒联合处方药。(3) 在提高日常生活活动能力方面, 最优的前 3 种干预措施为银杏叶联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>天智颗粒联合处方药。(4) 在不良反应方面, 不良反应发生较少的前 3 种方案为天智颗粒联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>银杏叶联合处方药。**结论** 中成药联合胆碱酯酶抑制剂或谷氨酸受体拮抗剂可有效改善阿尔茨海默病患者的认知功能、提高日常生活活动能力, 治疗效果均优于单用处方药, 且安全性较好, 未观察到有明显增加不良反应发生的风险。但纳入的研究方法学质量普遍偏低, 故结论仍待更多大样本、高质量的研究进一步验证。

关键词: 阿尔茨海默病; 中成药; 网状 Meta 分析; 复方苳蓉益智胶囊; 红景天胶囊; 六味地黄丸; 复方海蛇胶囊; 复方丹参片; 天智颗粒; 银杏叶; 灯盏生脉胶囊

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)19-6123-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.19.019

Network Meta-analysis of Chinese patent medicine in treatment of Alzheimer's disease

LIU Chang-ning¹, ZHANG Li-juan², HOU Han-ru¹, BI Shu-yue¹, LI Ming-xiang¹, HAN Huan¹, WANG Kang-feng²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Chinese patent medicines in adjuvant treatment of Alzheimer's disease by network Meta-analysis. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, China Biomedical Literature Database (CBM) were searched for randomized controlled trials of oral Chinese patent medicines in the treatment of Alzheimer's disease, the search time limit was from the establishment of each database to April 2022. Two researchers independently screened literature, extracted data, and evaluated the quality of the included studies. Stata 16 was used to perform Meta-analysis and network Meta-analysis. **Results** A total of 35 studies were finally included, including eight kinds of Chinese patent

收稿日期: 2022-05-10

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81303028); 山东省科技发展计划 (2014GSF119038); 济南市科技创新发展计划 (202019027, 201805083); 山东省中医药科技发展计划 (2017-040, 2019-0107, 2019-0094, 2017-037); 山东中医药大学附属医院首批青年科研创新团队项目

作者简介: 刘长宁 (1997—), 女, 黑龙江望奎人, 学士学位, 硕士研究生在读。E-mail: lcnjk966@qq.com Tel: 18100373116

*通信作者: 王康锋 (1975—), 男, 山东莒南人, 博士学位, 主任医师, 主要从事神经退行性疾病的临床研究。

E-mail: wkf6@163.com Tel: 13793172795

medicines including Compound Haishe Capsules (复方海蛇胶囊), Tianzhi Granules (天智颗粒), *Ginkgo biloba* leaf, Liuwei Dihuang Pills (六味地黄丸), etc. The results of the network Meta-analysis showed that: (1) Cognitive assessment: In terms of improving the mini-mental state exam, the top three optimal interventions were Compound Congrong Yizhi Capsules (复方苻蓉益智胶囊) combined with prescription drugs > Hongjingtian Capsules (红景天胶囊) combined with prescription drugs > Liuwei Dihuang Pills combined with prescription drugs; In terms of improvement of Alzheimer's disease assessment scale-cognition: The top three optimal interventions were Compound Congrong Yizhi Capsules combined with prescription drugs > Compound Haishe Capsules combined with prescription drugs > Compound Danshen Tablets combined with prescription drugs. (2) In terms of treatment total effective rate, the top three optimal intervention were Compound Congrong Yizhi Capsules combined with prescription drugs > Compound Haishe Capsules combined with prescription drugs > Tianzhi Granules combined with prescription drugs. (3) In terms of improving activities of daily living, the top three optimal interventions were *Ginkgo biloba* leaf combined with prescription drugs > Compound Haishe Capsules combined with prescription drugs > Tianzhi Granules combined with prescription drugs. (4) In terms of adverse reactions, the top three regimens with less adverse reactions were Tianzhi Granules combined with prescription drugs > Compound Haishe Capsules combined with prescription drugs > *Ginkgo biloba* leaf combined with prescription drugs. **Conclusion** The results show that Chinese patent medicine combined with cholinesterase inhibitors or glutamate receptor antagonists could effectively improve the cognitive function and activities of daily living in Alzheimer's disease patients. The therapeutic effect was better than that of single prescription drugs, and the safety is better. No significant increase in the risk of adverse reactions had been observed. However, due to the low methodological quality of the included studies, the conclusions still need to be further verified by more high-quality studies.

Key words: Alzheimer's disease; Chinese patent medicine; network Meta-analysis; Compound Congrong Yizhi Capsules; Hongjingtian Capsules; Liuwei Dihuang Pills; Compound Haishe Capsules; Compound Danshen Tablets; Tianzhi Granules; *Ginkgo biloba* leaf; Dengzhan Shengmai Capsules

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的具有不可逆转性的中枢神经系统退行性疾病, 临床主要表现为进行性认知功能障碍、记忆障碍和人格改变等^[1]。AD 的发病机制复杂, 临床上仍无法治愈, 目前经批准可用于 AD 的药物仅为对症治疗^[2]。随着中医药在 AD 中的作用逐渐受到瞩目, 中成药作为广泛应用于临床的中药制剂, 更是被越来越多的研究证实其对改善 AD 患者的症状具有积极的影响。但中成药种类繁多且疗效不一, 不同中成药之间缺乏直接对比的证据, 故本研究利用网状 Meta 分析的方法, 比较不同口服中成药辅助治疗 AD 的疗效差异和安全性并进行排序, 旨在为 AD 临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床确诊为 AD 患者。AD 的诊断标准可参考美国国立神经病学、语言交流障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病学会 (NINCDS-ADRDA) AD 诊断标准、《精神障碍诊断与统计手册》第 4 版 (DSM-IV-TR), 以及国内西医及中医的 AD 诊断标准^[3-6]。

1.1.3 干预措施 对照组采用口服胆碱酯酶抑制剂

(多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀) 或谷氨酸受体拮抗剂 (美金刚) 进行干预, 单用或联合安慰剂、其他药物使用, 并将其统一命名为处方药 (Rx), 处方药均为《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南》^[5] 治疗推荐用药, 且处方药用法用量均符合说明书规定, 保证研究间的同质性。

试验组为中成药联合处方药干预, 中成药的使用依据说明书, 处方药的用药要求与对照组相同。两组间对于基线的基础治疗措施保持一致, 疗程不限。且两组受试者均未采用额外的中药、中成药和其他可能对疗效造成影响的非药物方式进行干预。

1.1.4 结局指标 包括总有效率、简易智力状态评分量表 (mini-mental state exam, MMSE)、阿尔茨海默病评估量表-认知 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-Cog)、日常生活活动量表 (activity of daily living scale, ADL)、不良反应发生事件。

1.2 排除标准

数据错误或不完整; 结局指标与本研究无关; 试验组与对照组的治疗措施涉及其他非药物干预等; 非 RCT 研究、病例报告、经验总结、综述; 动物实验等临床前研究; 单纯描述性文献; 重复发表的文献。

1.3 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、

Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 中公开发表的有关中成药治疗 AD 的 RCT, 时限为数据库建库至 2022 年 4 月。中文检索词包括: 阿尔茨海默病、老年性痴呆、老年痴呆、中成药、片、丸、口服液、胶囊、颗粒、随机对照、随机、临床

试验; 英文检索词包括: Alzheimer's disease、Alzheimer dementia、Chinese patent medicine、traditional Chinese medicine、randomized controlled trial、double-blind、clinical study 等, 具体的检索策略根据不同数据库进行相应的调整, 以 PubMed 检索为例, 见表 1。

表 1 PubMed 检索策略
Table 1 Search strategy of PubMed

序号	检索策略
#1	(Alzheimer disease [MeSH Terms]) OR (Alzheimer* [Title/Abstract]) OR (Alzheimer dementia [Title/Abstract]) OR (Alzheimer's disease [Title/Abstract]) OR (Alzheimer's [Title/Abstract]) OR (Alzheimer type dementia [Title/Abstract])
#2	(proprietary Chinese medicine [Title/Abstract]) OR (traditional Chinese medicine [Title/Abstract]) OR (Chinese patent medicine [Title/Abstract]) OR (Chinese patent drug [Title/Abstract])
#3	(randomized controlled trial [Title/Abstract]) or (clinical trial [Title/Abstract]) or (randomized [Title/Abstract]) or (controlled [Title/Abstract]) or (trial [Title/Abstract]) or (random [Title/Abstract]) or (double-blind [Title/Abstract])
#4	#1 AND #2 AND #3

1.4 文献筛选和资料提取

由 2 名研究者独立进行文献筛选和资料提取。使用 Endnote 软件对导入的文献系统查重后, 通过阅读题目和摘要进行初步筛选, 之后对可能符合纳入标准的文献进一步获取全文阅读进行复筛, 以确定最终纳入与否。对纳入的文献进行资料提取, 内容包括: 文献的基本信息、患者的基线特征、试验组和对照组的干预措施、疗程、结局指标。交叉核对最终采集的数据, 若有分歧则由第 3 方裁决。

1.5 质量评价

2 名研究员使用 Cochrane 系统评价员手册 5.3 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的文献进行质量评价。评价条目包括: 随机分配方法、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、结果盲法评价、结局数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚 7 个方面。每项按低风险 (low risk)、风险未知 (unclear risk) 和高风险 (high risk) 做出评估。若意见不统一, 请第 3 位研究员协助解决。

1.6 统计分析

采用 Rev Man 5.3 软件进行文献质量评价, 使用 Stata 16 对纳入的文献进行传统 Meta 分析并基于频率学框架进行网状 Meta 分析。异质性检验采用 I^2 和 P 值检验各研究间的异质性大小, 若 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时, 则认为纳入的研究间无统计学异质

性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 则提示研究间存在异质性, 应查询和分析异质性的原因, 选用随机效应模型进行 Meta 分析。对于结局指标, 若为分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 计算, 为连续性变量则用均数差 (mean difference, MD), 均以效应值及其 95% 可信区间 (credibility interval, CI) 来表示。绘制网络关系图, 图示点的大小表示该干预措施样本量的多少, 连线的粗细代表干预措施间直接证据的多少; 当关系图中存在闭合环时, 需要进行不一致性检验以分析直接比较和间接比较结果之间的差异。由于本研究中每项结局指标均未形成闭合环, 故均直接用一致性模型进行分析。用累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 对各干预措施的结局指标进行排序, 并绘制“比较-校正”漏斗图进而评估纳入研究是否存在小样本效应以及发表偏倚。

1.7 其他

本研究方案已在国际系统评价的前瞻性注册平台 PROSPERO 注册 (注册号 CRD42022332756)。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索获得 2969 篇相关文献, 导入 Endnote 后去除 1371 篇重复文献, 阅读题目及摘要后去除 1423 篇, 为提高本研究的检验效能, 阅读全文后文

献数量不足 2 篇的研究不纳入统计分析，故本研究又排除了五福心脑血管清软胶囊、血塞通滴丸、冠心舒通胶囊、脑栓通胶囊等药物；并将银杏叶片和银杏

叶胶囊统一规范化命名为银杏叶^[7]。最终纳入 35 项 RCT^[8-42]进行定量分析，均为中文文献，具体筛选流程见图 1。

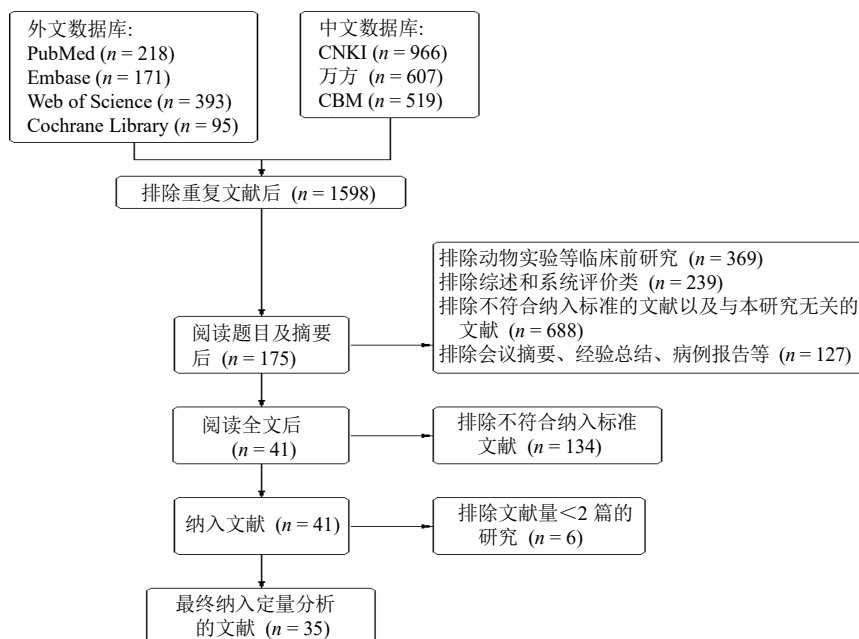


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 文献基本特征

纳入的研究涉及天智颗粒、红景天胶囊、银杏叶、复方苻蓉益智胶囊、复方海蛇胶囊、复方丹参

片、六味地黄丸、灯盏生脉胶囊 8 种中成药。总样本量为 2989 例，其中试验组 1498 例、对照组 1491 例，纳入研究基本特征见表 2。

表 2 纳入研究基本特征

Table 2 Basic characteristics of included study

纳入文献第一作者及年份	n/例 (T/C)	性别/例		年龄/岁		病程/年		痴呆程度	干预措施		疗程	结局指标
		男	女	T	C	T	C		T	C		
梁玉晓 2021 ^[8]	38/38	41	35	67.95±3.97	68.82±4.31	-	-	轻中重度	天智颗粒5g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	2个月	①②⑤
赖福生 2014 ^[9]	43/41	45	39	71.9±7.3	71.2±6.8	-	-	-	天智颗粒5g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	12周	②③⑤
陈文武 2010 ^[10]	50/50	-	-	-	-	-	-	-	天智颗粒5g, TID+C	美金刚 5~10 mg, QD	12周	②③⑤
刘美玲 2019 ^[11]	50/50	78	22	70.02±2.55	70.10±2.63	3.32±1.05	3.29±1.03	-	银杏叶 0.4g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	6个月	①②③
倪杰 2020 ^[12]	40/40	45	35	79.5	80.0	3.58±1.47	3.31±1.32	-	银杏叶 2片, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	90 d	②
蒋黎 2013 ^[13]	31/29	26	34	65.9±5.29	66.38±5.16	3.32±1.57	4.10±1.72	轻中度	银杏叶 1片, TID+C	多奈哌齐 5mg, QD+安慰剂	3个月	②
于海洋 2013 ^[14]	52/50	60	42	69.94±10.48	70.15±9.27	2.62±1.18	2.58±1.21	-	银杏叶 19.2 mg, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	24周	①②③⑤
王霞 2019 ^[15]	40/40	46	34	64.05±10.12	63.38±10.62	-	-	轻中重度	银杏叶 19.2 mg, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	6个月	②⑤
蒋合萍 2014 ^[16]	30/30	30	30	58~68	-	-	-	-	银杏叶 24mg, TID+C	多奈哌齐 10mg, QD	12个月	②③
孟森 2021 ^[17]	52/52	61	43	67.02±4.14	66.49±3.75	2.02±0.65	1.93±0.62	-	红景天胶囊 1.52 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	3个月	②④
庞伟 2017 ^[18]	34/34	37	31	69.1±7.8	68.4±8.5	-	-	-	红景天胶囊 1.52 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	4周	②

续表 2

纳入文献第一作者及年份	n/例 (T/C)	性别/例		年龄/岁		病程/年		痴呆程度	干预措施		疗程	结局指标
		男	女	T	C	T	C		T	C		
张为 2018 ^[19]	50/50	58	42	70.8±9.1	69.2±7.8	6.0±3.5	5.7±3.2	—	复方丹参片 2 片, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	3 个月	②③④⑤
毛晔旦 2015 ^[20]	30/30	23	37	75.9±2.0	76.6±2.1	3.0±1.9	3.2±1.8	轻中重度	复方丹参片 2 片, TID+C	多奈哌齐 5~10, mg, QD	—	①
李紫丞 2020 ^[21]	47/47	48	46	68.57±2.38	69.15±2.26	6.15±1.74	6.23±1.64	—	复方苳蓉益智胶囊 1.2 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	6 个月	①②
李海 2018 ^[22]	49/49	52	46	74.45±2.63	74.27±2.46	5.81±0.42	5.65±0.24	—	复方苳蓉益智胶囊 1.2 g, TID+C	卡巴拉汀 1.5 mg~3 mg, BID	6 个月	①②④⑤
宋文涛 2021 ^[23]	53/53	46	60	68.83±5.95	69.51±6.06	6.14±1.81	6.73±2.01	—	六味地黄丸 8 丸, TID+C	美金刚 5~10 mg, BID	6 个月	①②⑤
张力 2017 ^[24]	38/38	36	40	70.3±5.8	69.4±6.3	—	—	轻中度	六味地黄丸 8 丸, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	24 周	①②③④
徐敏 2020 ^[25]	49/49	51	47	70.93±5.47	70.48±6.56	—	—	—	灯盏生脉胶囊 0.36 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	6 个月	②④⑤
李广强 2010 ^[26]	28/28	32	24	76.8±7.5	—	—	—	—	灯盏生脉胶囊 2 粒, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	3 个月	②
余珊珊 2018 ^[27]	60/60	80	40	61.3±4.3	60.8±4.0	2.3±0.9	2.1±0.7	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	3 个月	②③④⑤
王合宾 2018 ^[28]	40/40	—	—	—	—	—	—	轻中度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	6 个月	②③⑤
丁大鹏 2020 ^[29]	44/44	45	43	71.78±6.89	70.53±6.36	5.98±2.67	5.03±2.43	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	1 个月	②⑤
支胜利 2014 ^[30]	30/30	31	29	70.0±2.9	70.0±2.6	(12.3±3.8) 个月	(12.3±3.5) 个月	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	3 个月	②③⑤
朱黎 2016 ^[31]	30/30	31	29	65.8±6.2	66.2±4.6	—	—	轻中度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	3 个月	②③④⑤
	30/30	34	26	67.2±3.9	62.9±6.2	—	—	轻中度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	卡巴拉汀 1.5 mg~3 mg, BID	3 个月	②③④⑤
	30/30	31	29	64.6±4.3	65.7±5.9	—	—	轻中度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	加兰他敏 2~6 mg, BID	3 个月	②③④⑤
刘文广 2016 ^[32]	36/40	30	46	77.2±4.7	76.4±4.0	—	—	轻中度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	24 周	②⑤
蔡巧乐 2015 ^[33]	42/42	57	27	59.5±1.0	61.0±1.0	4.6±1.3	4.5±1.1	轻中度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	3 个月	②⑤
郭忠伟 2013 ^[34]	62/65	60	67	76.90±2.02	75.10±2.98	3~6	3~6	—	复方海蛇胶囊 3 粒, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	12 周	①⑤
支胜利 2013 ^[35]	30/30	31	29	70.00±2.85	70.13±2.58	(1227±376) 个月	(1227±348) 个月	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	3 个月	②③
孔佳 2012 ^[36]	34/32	29	37	(71.8±8.5)	70.5±8.2)	—	—	—	复方海蛇胶囊 3 粒, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	6 个月	②③④⑤
倪建良 2010 ^[37]	42/43	37	48	73.9±7.6	74.2±8.1	—	—	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5 mg, QD	12 个月	②③⑤
周智林 2007 ^[38]	24/21	22	23	75.4	74.8	5.7	5.3	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	多奈哌齐 5~10 mg, QD	6 个月	②③④⑤
汪茜 2021 ^[39]	40/38	47	31	74.5±5.8	74.8±6.1	1.8±0.3	1.9±0.5	中重度	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	美金刚 5~20 mg, QD	12 周	①②
刘伊男 2018 ^[40]	48/48	51	47	63.08±1.91	62.76±1.98	—	—	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	加兰他敏 12 mg, BID	3 个月	①②⑤
莫瑛 2021 ^[41]	43/43	60	26	69.83±4.52	68.97±3.89	3.72±1.08	3.51±1.17	—	复方海蛇胶囊 0.9 g, TID+C	加兰他敏 4~12 mg, BID	3 个月	①④
邱龄山 2019 ^[42]	37/37	43	31	72.18±3.82	71.39±4.25	5.18±1.63	5.32±1.27	轻中度	复方海蛇胶囊 3 粒, TID+C	卡巴拉汀 1.5~6 mg, BID	6 个月	①④

—未报道 T-试验组 C-对照组 QD-每日 1 次 BID-每日 2 次 TID-每日 3 次 ①总有效率 ②MMSE ③ADL ④ADAS-cog ⑤不良反应事件

—not reported T-experimental group C-control group QD-once a day BID-twice a day TID-three times a day ①total effective rate ②MMSE ③ADL ④ADAS-cog ⑤adverse reaction events

2.3 质量评价

纳入的研究有 32 项均为随机分配, 其中 13 项研究 [13,19-24,27,29,33-34,39,41-42] 采用随机数字表法或计算机产生的随机数列, 评为低风险; 19 项研究 [8-12,14-18,22,25-26,28,32,36-38,40] 仅表明“随机”或未提及具体的分组方法, 3 项研究 [30-31,35] 按就诊顺序分组, 评为高风险。所纳入的研究均未提及是否使用分配隐藏及盲法; 纳入文献的数据均完整; 其他偏倚风险不明。偏倚风险评价见图 2。

2.4 简易精神状态检查 (mini-mental state exam, MMSE)

2.4.1 传统 Meta 分析 共有 31 项研究报道了

MMSE 评分, 8 种中成药全部涉及。汇总结果显示纳入研究间异质性较大 ($I^2=77.2\%$), 经分析未探求到异质性产生原因, 进而采用随机效应模型进行传统 Meta 分析。结果表明, 在改善 MMSE 评分方面, 8 种中成药联合处方药均优于单用处方药。见表 3。

2.4.2 网状 Meta 分析 结果显示, 复方海蛇胶囊联合处方药与单用处方药治疗对比的研究数最多 (13 个) 及研究样本量最大 (1102 例), 证据网络见图 3。

网状 Meta 分析产生的 36 个两两比较中 15 个具有统计学意义, 相比于单用处方药, 8 种中成药联合处方药的治疗效果均更佳; 红景天胶囊联合处方药比银杏叶、天智颗粒和灯盏生脉胶囊联合处

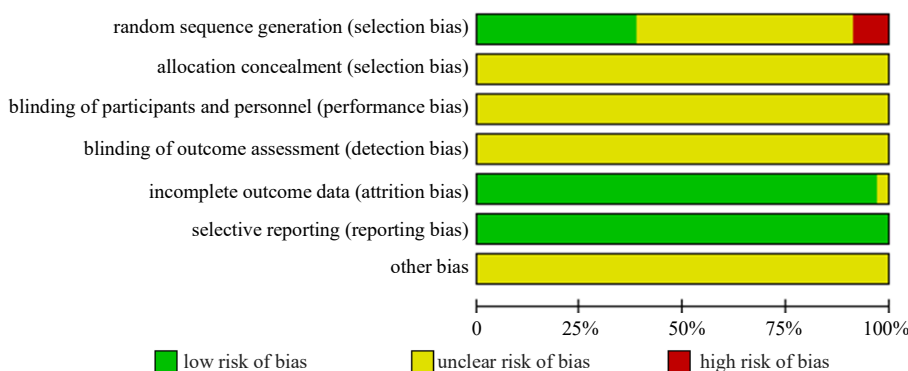


图 2 纳入研究的偏倚风险项目所占比例

Fig. 2 Percentage of bias risk projects of included study

表 3 MMSE 传统 Meta 分析

Table 3 Meta-analysis of MMSE

干预措施	样本量	MD (95% CI)	P 值
TZKL+C vs C	3	2.721 (1.418, 4.024)	0.000
HJTJN+C vs C	2	4.839 (3.125, 6.553)	0.000
FFDS+C vs C	1	3.100 (1.420, 4.780)	0.000
CRYZJN+C vs C	2	5.272 (2.891, 7.652)	0.000
FFHSJN+C vs C	13	3.163 (2.551, 3.775)	0.000
YXY+C vs C	6	2.500 (1.977, 3.022)	0.000
DZSMJN+C vs C	2	1.847 (0.601, 3.093)	0.004
LWDHW+C vs C	2	3.491 (0.983, 5.999)	0.006

C-对照组 TZKL-天智颗粒 HJTJN-红景天胶囊 FFDS-复方丹参片 CRYZJN-复方苻蓉益智胶囊 FFHSJN-复方海蛇胶囊 YXY-银杏叶 DZSMJN-灯盏生脉胶囊 LWDHW-六味地黄丸 (图 4、5、7、9、11、13, 表 4~12 同)

C-control group TZKL-Tianzhi Granules HJTJN-Hongjingtian Capsules FFDS-Compound Danshen Tablets CRYZJN-Compound Congrong Yizhi Capsules FFHSJN-Compound Haishe Capsules YXY-Ginkgo biloba leaf DZSMJN-Dengzhan Shengmai Capsules LWDHW-Liuwei Dihuang Pills (same as fig. 4, 5, 7, 9, 11, 13 and tables 4-12)

药疗效更佳; 复方苻蓉益智胶囊联合处方药比复方海蛇胶囊、天智颗粒、银杏叶和灯盏生脉胶囊联合处方药的疗效更好, 见表 4。

SUCRA 概率排序为复方苻蓉益智胶囊联合处

方药 (93.2%) > 红景天胶囊联合处方药 (87%) > 六味地黄丸联合处方药 (66.5%) > 复方海蛇胶囊联合处方药 (54.7%) > 复方丹参片联合处方药 (50.5%) > 天智颗粒联合处方药 (40.6%) > 银杏叶

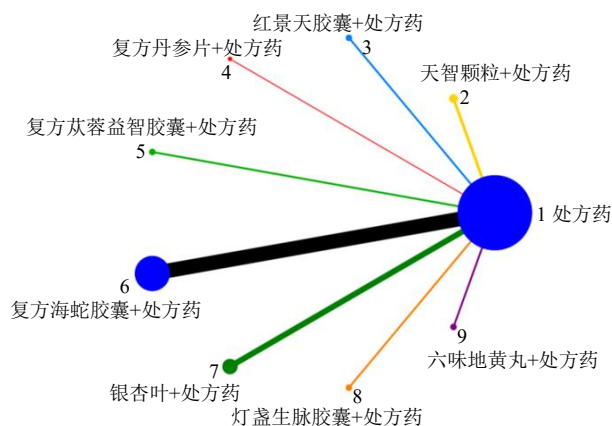


图3 MMSE 证据网络图

Fig. 3 Network diagram of MMSE

联合处方药 (34.3%) > 灯盏生脉胶囊联合处方药 (23%) > 处方药 (0.2%), 提示复方苳蓉益智胶囊联合处方药可能为最佳的干预措施, SUCRA 概率排序见图 4。

绘制“比较-校正”漏斗图, 显示多数圆点对称分布于中线的左右 2 侧, 有 9 项研究分布在漏斗图 95% CI 线上及外侧, 提示存在小样本效应和发表偏倚的可能性较大, 见图 5。

2.5 阿尔茨海默病评估量表-认知 (Alzheimer's disease assessment scale-cognition, ADAS-cog)

2.5.1 传统 Meta 分析 共有 11 项研究报道了 ADAS-cog 评分, 包含红景天胶囊、复方丹参片、复方海蛇胶囊、复方苳蓉益智胶囊、灯盏生脉胶囊和

表 4 MMSE 的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of MMSE

干预措施	MD (95% CI)							
	CRYZJN+C	HJTJN+C	LWDHW+C	FFHSJN+C	FFDS+C	TZKL+C	YXY+C	DZSMJN+C
HJTJN+C	0.38 (-1.86, 2.63)							
LWDHW+C	1.51 (-0.81, 3.82)	1.12 (-1.35, 3.60)						
FFHSJN+C	2.06 (0.47, 3.64)*	1.67 (-0.13, 3.47)	0.55 (-1.34, 2.43)					
FFDS+C	2.12 (-0.76, 4.99)	1.73 (-1.27, 4.73)	0.61 (-2.44, 3.66)	0.06 (-2.48, 2.61)				
TZKL+C	2.50 (0.57, 4.44)*	2.12 (0.01, 4.23)*	1.00 (-1.20, 3.19)	0.45 (-0.95, 1.85)	0.39 (-2.39, 3.16)			
YXY+C	2.69 (0.97, 4.41)*	2.31 (0.39, 4.22)*	1.18 (-0.81, 3.18)	0.64 (-0.44, 1.71)	0.57 (-2.06, 3.20)	0.19 (-1.36, 1.73)		
DZSMJN+C	3.32 (1.17, 5.47)*	2.93 (0.62, 5.24)*	1.81 (-0.58, 4.19)	1.26 (-0.42, 2.95)	1.20 (-1.73, 4.13)	0.81 (-1.20, 2.83)	0.63 (-1.18, 2.43)	
C	5.22 (3.75, 6.69)*	4.83 (3.14, 6.53)*	3.71 (1.93, 5.50)*	3.16 (2.56, 3.77)*	3.10 (0.63, 5.57)*	2.71 (1.45, 3.98)*	2.53 (1.63, 3.42)*	1.90 (0.33, 3.47)*

*P<0.05, 表 6、8、10 同

*P<0.05, same as tables 6, 8, 10

六味地黄丸 6 种中成药。汇总结果显示纳入研究间无异质性 ($I^2=0$), 故采用固定效应模型进行传统 Meta 分析。分析结果显示, 在改善 ADAS-cog 方面, 与对照组相比, 除灯盏生脉胶囊联合处方药和六味地黄丸联合处方药无统计学差异, 其余 4 种中成药联合处方药均优于单用处方药, 见表 5。

2.5.2 网状 Meta 分析 结果显示, 复方海蛇胶囊联合处方药与单用处方药治疗对比的研究数最多 (6 个) 及研究样本量最大 (563 例), 证据网络见图 6。

网状 Meta 分析共产生 21 个两两比较, 其中 4 个具有统计学意义: 与对照组相比较, 除灯盏生脉胶囊和六味地黄丸以外, 其余 4 种中成药联合处方药改善 ADAS-cog 均优于单用处方药, 见表 6。

SUCRA 概率排序为复方苳蓉益智胶囊联合处方药 (85.2%) > 复方海蛇胶囊联合处方药

(75.6%) > 复方丹参片联合处方药 (67%) > 六味地黄丸联合处方药 (45.6%) > 红景天胶囊联合处方药 (41.3%) > 灯盏生脉胶囊联合处方药 (29.6%) > 处方药 (5.5%), 复方苳蓉益智胶囊联合处方药成为最佳干预措施的可能性最大, SUCRA 概率排序见图 7。

绘制“比较-校正”漏斗图, 结果提示研究可能存在一定程度的发表偏倚, 见图 5。

2.6 日常生活活动量表 (activity of daily living scale, ADL)

2.6.1 传统 Meta 分析 共有 15 项研究报道了 ADL 指标, 包括天智颗粒、复方丹参片、复方海蛇胶囊、银杏叶和六味地黄丸 5 种中成药。纳入研究间因存在较大的异质性 ($I^2=64.8%$), 故采用随机效应模型进行传统 Meta 分析。结果显示, 除六味地黄丸联合

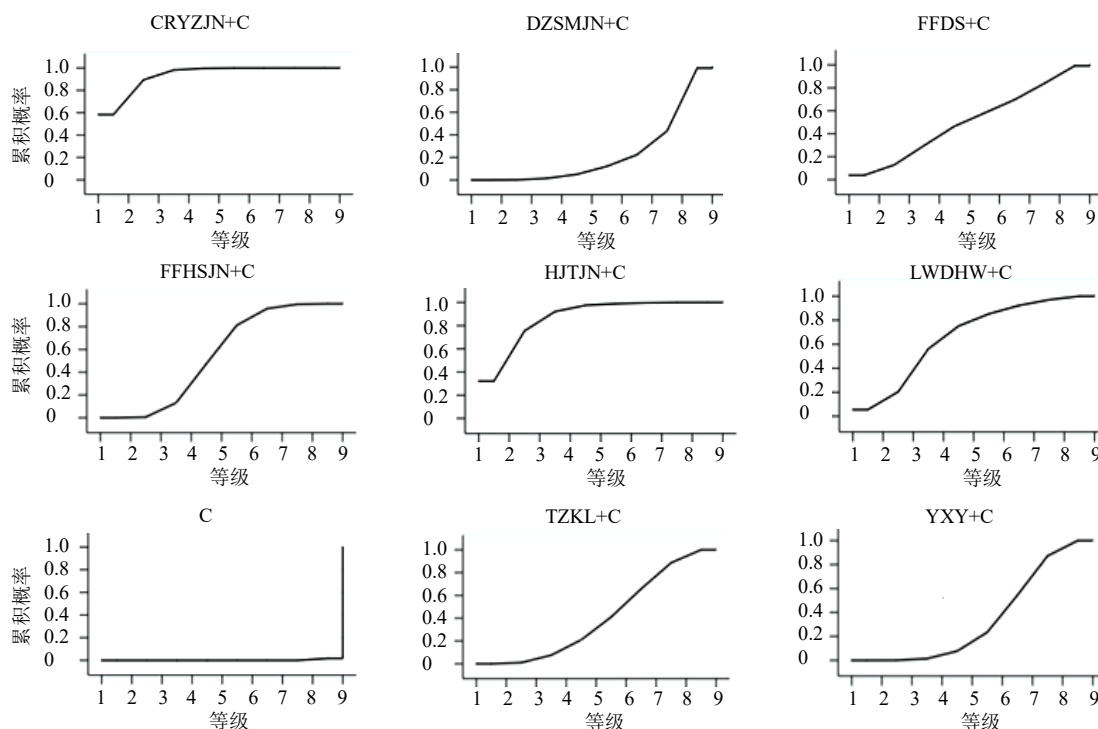


图4 MMSE SUCRA 概率排序

Fig. 4 SUCRA probability ranking of MMSE

处方药治疗 AD 无显著差异, 相比于单纯口服处方药, 其余4种中成药联合处方药均可有效改善 ADL, 见表7。

2.6.2 网状 Meta 分析 涉及5种中成药, 5个直接比较。结果显示, 复方海蛇胶囊联合处方药对比单用处方药治疗的研究量最多(8个)及样本量最大(683例), 证据网络见图8。

网状 Meta 分析共产生15个两两比较, 其中3个比较有统计学意义: 除复方丹参片和六味地黄丸联合处方药无显著差异以外, 其余3种中成药联合处方药在提高 ADL 方面均优于单纯口服处方药, 见表8。

SUCRA 概率排序为银杏叶联合处方药(91.6%) > 复方海蛇胶囊联合处方药(65.2%) > 天智颗粒联合处方药(50%) > 六味地黄丸联合处方药(46.5%) > 复方丹参片联合处方药(41.6%) > 处方药(5%), 提示在提高日常生活活动能力方面, 银杏叶联合处方药可能为最佳的干预措施, SUCRA 概率排序见图9。

绘制“比较-校正”漏斗图, 结果提示研究可能存在一定程度的小样本效应和发表偏倚, 见图5。

2.7 总有效率

2.7.1 传统 Meta 分析 共有13项研究报道了总有

效率, 包含天智颗粒、复方丹参片、复方海蛇胶囊、银杏叶、复方苻蓉益智胶囊和六味地黄丸6种中成药。汇总数据后纳入的研究间无异质性($P=0$), 故采用固定效应模型进行传统 Meta 分析。结果显示, 临床总有效率除复方丹参片联合处方药对比单用处方药治疗无统计学差异, 其余5种中成药联合处方药疗效均优于单用处方药, 见表9。

2.7.2 网状 Meta 分析 涉及6种中成药, 6个直接比较。结果显示, 复方海蛇胶囊联合处方药对比单用处方药治疗的研究量最多(5个)及样本量最大(461例), 证据网络见图10。

网状 Meta 分析共产生21个两两比较, 其中5个比较有统计学意义: 除复方丹参片联合处方药以外, 其余5种中成药联合处方药的治疗效果均优于单纯口服处方药, 见表10。

SUCRA 概率排序为复方苻蓉益智胶囊联合处方药(75.8%) > 复方海蛇胶囊联合处方药(67.1%) > 天智颗粒联合处方药(63%) > 银杏叶联合处方药(54.3%) > 六味地黄丸联合处方药(50.5%) > 复方丹参片联合处方药(36.5%) > 处方药(2.8%), 结果提示复方苻蓉益智胶囊联合处方药可能为最佳的干预措施, SUCRA 概率排序见图11。

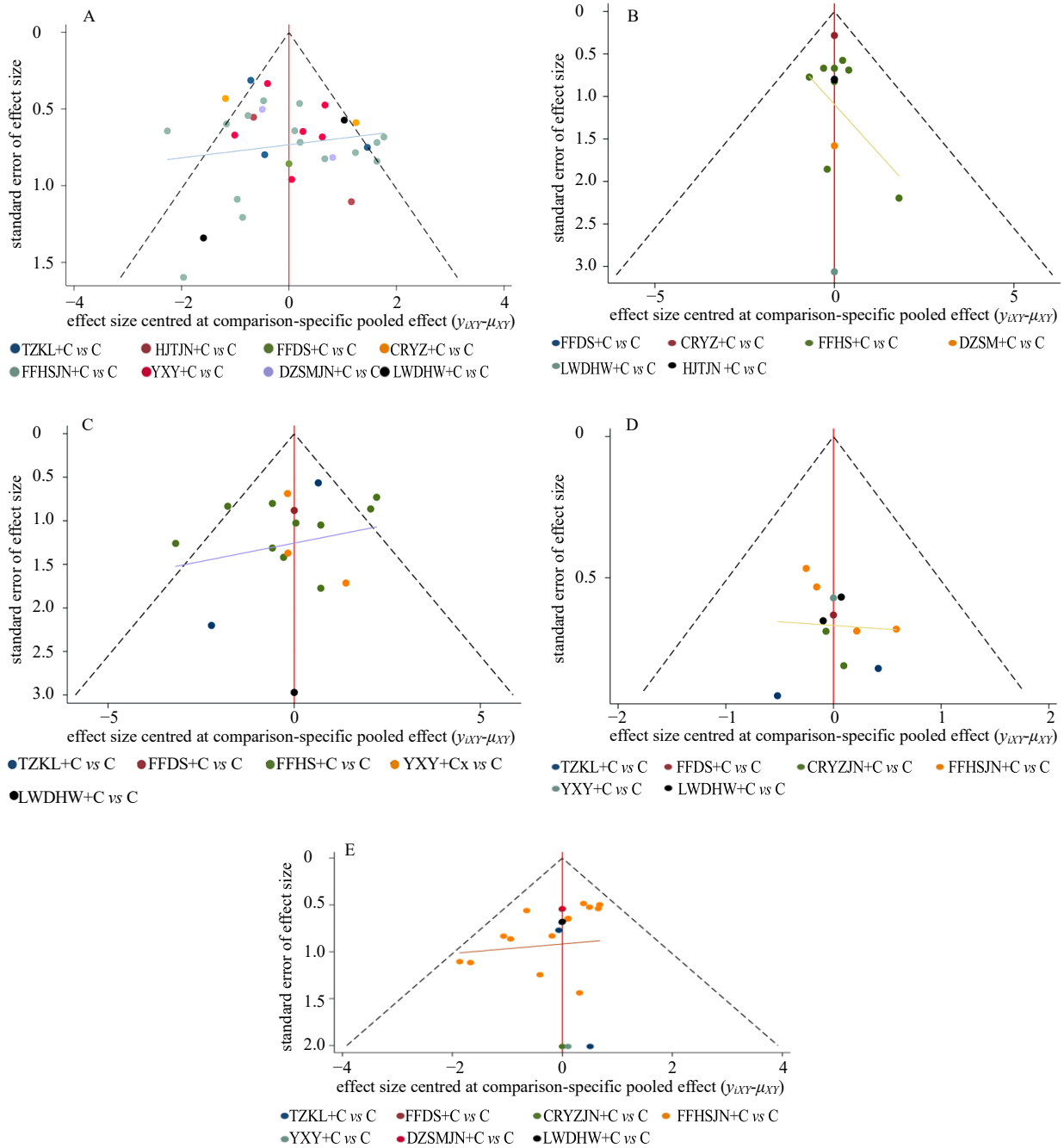


图5 MMSE (A)、ADAS-cog (B)、ADL (C)、总有效率 (D)、不良反应事件 (E) 比较-校正漏斗图

Fig. 5 Comparison-correction funnel plot of MMSE (A), ADAS-cog (B), ADL (C), total effective rate (D) and adverse event (E)

表5 ADAS-cog 传统 Meta 分析
Table 5 Meta-analysis of ADAS-cog

干预措施	样本量	MD (95% CI)	P 值
HJTJN+C vs C	1	-2.790 (-4.365, -1.215)	0.001
FFDS+C vs C	1	-3.900 (-5.462, -2.338)	0.000
CRYZJN+C vs C	1	-4.410 (-4.962, -3.858)	0.000
FFHSJN+C vs C	6	-4.200 (-4.738, -3.661)	0.000
DZSMJN+C vs C	1	-1.790 (-4.887, 1.307)	0.257
LWDHW+C vs C	1	-2.500 (-8.503, 3.503)	0.414

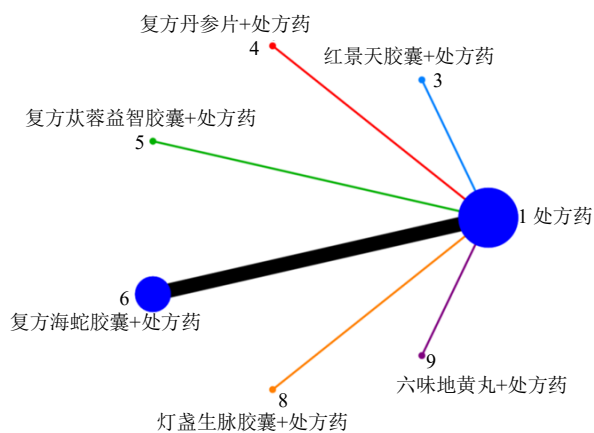


图6 ADAS-cog 证据网络图
Fig. 6 Network diagram of ADAS-cog

绘制“比较-校正”漏斗图，结果表明可能存在一定程度的发表偏倚，见图5。

2.8 不良反应事件

2.8.1 传统 Meta 分析 纳入的研究中有 21 项研究报道了不良反应的发生情况，包括天智颗粒、复方丹参片、复方海蛇胶囊、银杏叶、复方苻蓉益智胶囊、灯盏生脉胶囊和六味地黄丸 7 种中成药。21 项研究所报道的不良事件大多数为头痛、头晕以及腹泻、恶心呕吐等胃肠道反应，还有个别研究报道了心动过缓、皮疹等不良反应，此外复方苻蓉益智胶囊、天智颗粒和银杏叶各有 1 项研究^[10,14,22]报道 2 组均未发生明显不良反应。汇总数据后纳入的研究间无异质性 ($I^2=0$)，故采用固定效应模型进行传统

表6 ADAS-cog 网状 Meta 分析
Table 6 Network Meta-analysis of ADAS-cog

干预措施	MD (95% CI)					
	CRYZJN+C	FFHSJN+C	FFDS+C	LWDHW+C	HJTJN+C	DZSMJN+C
FFHSJN+C	-0.21 (-0.98, 0.56)					
FFDS+C	-0.51 (-2.17, 1.15)	-0.30 (-1.95, 1.35)				
LWDHW+C	-1.91 (-7.94, 4.12)	-1.70 (-7.73, 4.33)	-1.40 (-7.60, 4.80)			
HJTJN+C	-1.62 (-3.29, 0.05)	-1.41 (-3.07, 0.25)	-1.11 (-3.33, 1.11)	0.29 (-5.92, 6.50)		
DZSMJN+C	-2.62 (-5.77, 0.53)	-2.41 (-5.55, 0.73)	-2.11 (-5.58, 1.36)	-0.71 (-7.47, 6.05)	-1.00 (-4.47, 2.47)	
C	-4.41 (-4.96, -3.86)*	-4.20 (-4.74, -3.66)*	-3.90 (-5.46, -2.34)*	-2.50 (-8.50, 3.50)	-2.79 (-4.36, -1.22)*	-1.79 (-4.89, 1.31)

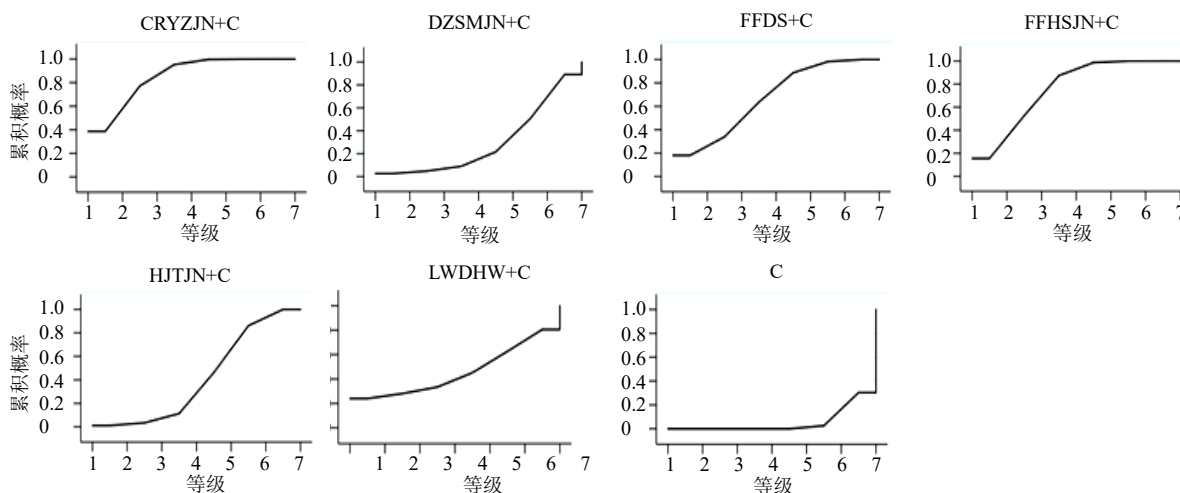


图7 ADAS-cog SUCRA 概率排序
Fig. 7 SUCRA probability ranking of ADAS-cog

Meta 分析。结果显示在不良反应方面，除复方海蛇胶囊联合处方药对比单用处方药有统计学差异以外，其余干预措施间差异均无统计学意义，见表 11。

2.8.2 网状 Meta 分析 21 项研究共涉及 7 种中成药，7 个直接比较。结果显示，复方海蛇胶囊联合处方药对比单用处方药治疗的研究量最多（12 个）

表7 ADL传统 Meta 分析
Table 7 Meta-analysis of ADL

干预措施	样本量	MD (95% CI)	P 值
TZKL+C vs C	2	-3.116 (-5.466, -0.767)	0.009
FFDS+C vs C	1	-2.600 (-4.327, -0.873)	0.003
FFHSJN+C vs C	8	-3.913 (-5.022, -2.805)	0.000
YXY+C vs C	3	-5.610 (-6.743, -4.476)	0.000
LWDHW+C vs C	1	-2.700 (-8.522, 3.122)	0.363

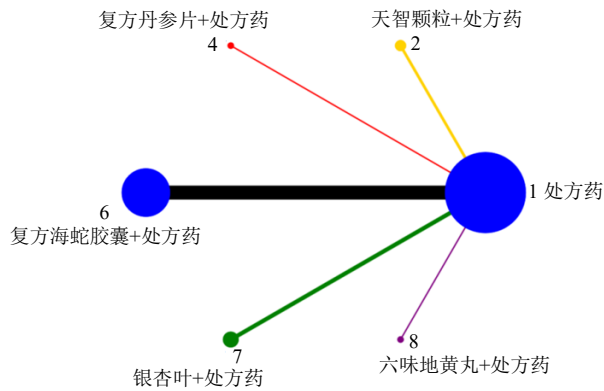


图8 ADL 证据网络图

Fig. 8 Network diagram of ADL

及样本量最大 (1093 例), 证据网络见图 12。

网状 Meta 分析共产生 28 个两两比较, 两两比较间均无统计学意义, 见表 12。

SUCRA 概率排序为天智颗粒联合处方药 (78%) > 复方海蛇胶囊联合处方药 (71.6%) > 银杏叶联合处方药 (58.7%) > 复方苈蓉益智胶囊联合处方药 (50.9%) > 处方药 (48.8%) > 六味地黄丸联合处方药 (31.9%) > 复方丹参片联合处方药 (31%) > 灯盏生脉胶囊联合处方药 (29%), 结果显示天智颗粒联合处方药或为最佳的干预措施, SUCRA 概率排序见图 13。

绘制“比较-校正”漏斗图, 发现对称性较差,

表8 ADL 网状 Meta 分析
Table 8 Network Meta-analysis of ADL

干预措施	MD (95% CI)				
	YXY+C	FFHSJN+C	TZKL+C	LWDHW+C	FFDS+C
FFHSJN+C	-1.54 (-3.75, 0.66)				
TZKL+C	-2.33 (-5.42, 0.76)	-0.78 (-3.36, 1.79)			
LWDHW+C	-2.74 (-9.34, 3.86)	-1.20 (-7.59, 5.19)	-0.42 (-7.16, 6.33)		
FFDS+C	-2.84 (-6.40, 0.72)	-1.30 (-4.45, 1.85)	-0.52 (-4.33, 3.30)	-0.10 (-7.07, 6.87)	
C	-5.44 (-7.39, -3.49)*	-3.90 (-4.92, -2.88)*	-3.12 (-5.50, -0.74)*	-2.70 (-9.01, 3.61)	-2.60 (-5.58, 0.38)

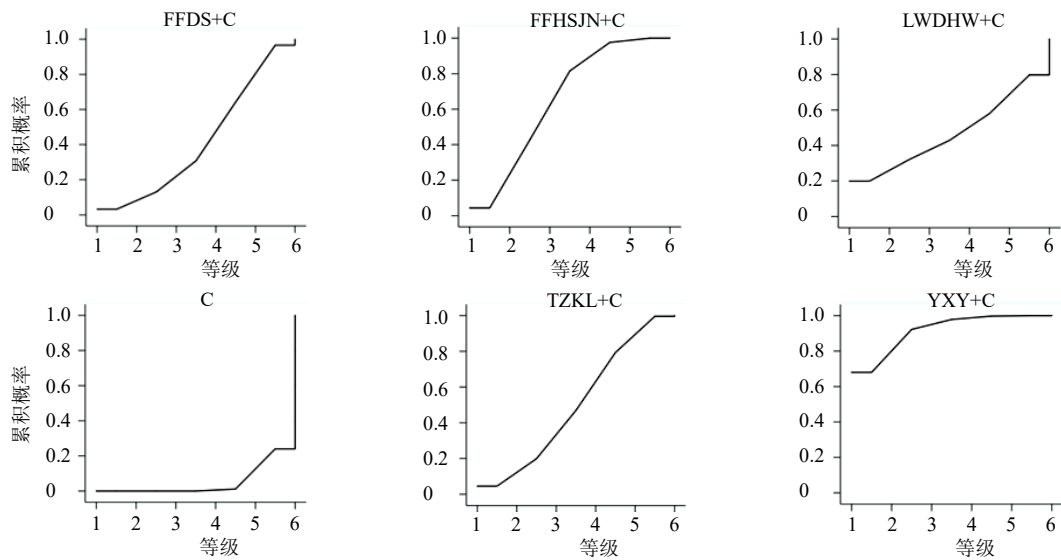


图9 ADL SUCRA 概率排序

Fig. 9 SUCRA probability ranking of ADL

表 9 总有效率传统 Meta 分析
Table 9 Meta-analysis of total effective rate

干预措施	样本量	OR (95% CI)	P 值
TZKL+C vs C	2	3.807 (1.172, 12.367)	0.026
FFDS+C vs C	1	2.143 (0.622, 7.387)	0.227
FFHSJN+C vs C	5	3.922 (2.331, 6.599)	0.000
CRYZJN+C vs C	2	4.816 (1.722, 13.470)	0.003
LWDHW+C vs C	2	2.904 (1.255, 6.721)	0.013
YXY+C vs C	1	3.162 (1.032, 9.685)	0.044

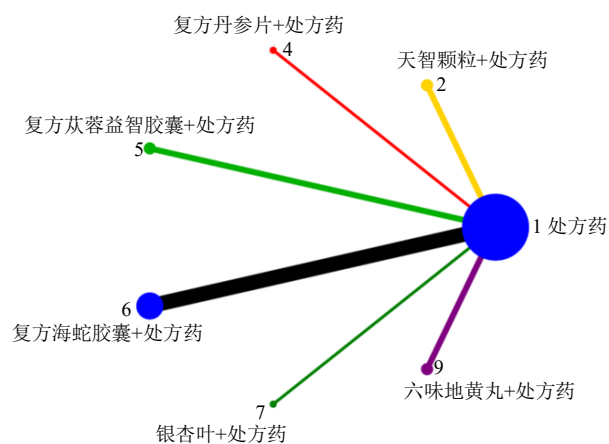


图 10 总有效率证据网络图

Fig. 10 Network diagram of total effective rate

提示研究可能存在较高程度的发表偏倚，见图 5。

3 讨论

AD 是临床上最常见的老年痴呆类型，其发病隐匿，早期往往容易出现漏诊和误诊。AD 的病因病机尚未明晰，目前多认为与 β 淀粉样蛋白在细胞外沉积形成的老年斑、tau 蛋白的过度磷酸化、神经元和突触的损伤丢失、神经的炎症反应以及脑血管的功能异常有关。现阶段针对 AD 的干预只有对症治疗，而辨证论治是中医药的特点与精华，个体化治疗在改善 AD 患者症状方面显现出独特的优势，其中中成药因具有便于携带、服药快捷、不良刺激较小等优势而更易于被患者接受。越来越多的研究发现中成药临床改善 AD 症状疗效尚佳，但不同的

表 10 总有效率网状 Meta 分析
Table 10 Network Meta-analysis of total effective rate

干预措施	OR (95% CI)					
	CRYZJN+C	FFHSJN+C	TZKL+C	YXY+C	LWDHW+C	FFDS+C
FFHSJN+C	1.25 (0.39, 3.98)					
TZKL+C	1.30 (0.27, 6.33)	1.04 (0.28, 3.85)				
YXY+C	1.52 (0.33, 6.95)	1.21 (0.35, 4.17)	1.17 (0.23, 6.01)			
LWDHW+C	1.66 (0.44, 6.25)	1.32 (0.49, 3.55)	1.27 (0.29, 5.48)	1.09 (0.27, 4.42)		
FFDS+C	2.24 (0.45, 11.21)	1.79 (0.47, 6.86)	1.72 (0.31, 9.63)	1.48 (0.28, 7.83)	1.35 (0.30, 6.04)	
C	4.80 (1.72, 13.44) *	3.83 (2.26, 6.48) *	3.68 (1.11, 12.21) *	3.16 (1.03, 9.69) *	2.90 (1.25, 6.72) *	2.14 (0.62, 7.39)

中成药疗效优劣不一，两两之间缺乏直接比较的证据，故本研究利用网状 Meta 分析对中成药辅助治疗 AD 的相关疗效指标进行了比较排序，以期为临床中的用药合理性提供依据。

本研究分析了 8 种中成药联合胆碱酯酶抑制剂或美金刚在 AD 中的干预作用，包含的中成药有天智颗粒、复方海蛇胶囊、复方苻蓉益智胶囊、六味地黄丸、银杏叶、复方丹参片、红景天胶囊和灯盏

生脉胶囊，并分别从总有效率、认知功能、日常生活活动能力及不良反应等方面评估其对 AD 的治疗效果。首先通过传统 Meta 分析对各类干预措施的疗效进行了直接比较，结果显示：①在改善 MMSE 方面，与单用处方药相比，8 种中成药联合处方药疗效更佳；②在改善 ADAS-cog 方面，与单用处方药相比，红景天胶囊、复方苻蓉益智胶囊、复方丹参片和复方海蛇胶囊联合处方药疗效更佳；③在提

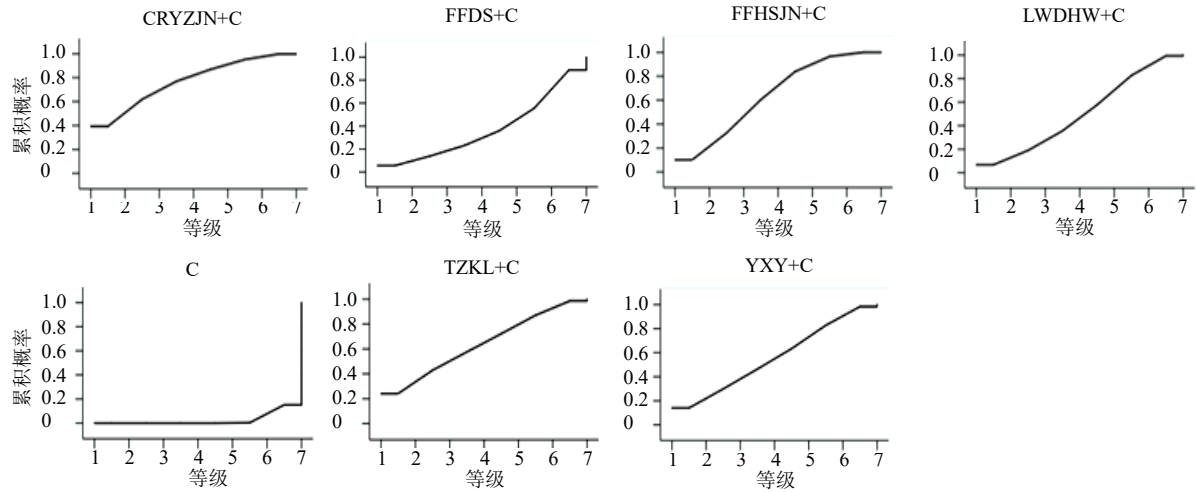


图 11 总有效率 SUCRA 概率排序
Fig. 11 SUCRA probability ranking of total effective rate

表 11 不良反应事件传统 Meta 分析
Table 11 Meta-analysis of adverse events

干预措施	样本量	OR (95% CI)	P 值
TZKL+C vs C	3	0.584 (0.214, 1.592)	0.293
FFDS+C vs C	1	1.568 (0.414, 5.935)	0.508
FFHSJN+C vs C	12	0.704 (0.502, 0.989)	0.043
YXY+C vs C	2	0.861 (0.295, 2.518)	0.785
DZSMJN+C vs C	1	1.538 (0.533, 4.439)	0.426
LWDHW+C vs C	1	1.564 (0.415, 5.895)	0.509
CRYZJN+C vs C	1		

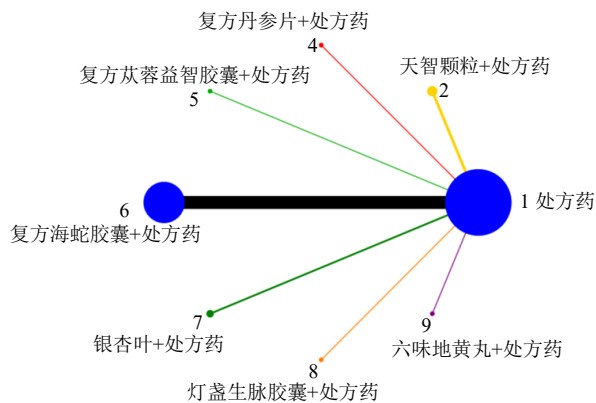


图 12 不良反应发生事件网状 Meta 分析
Fig. 12 Network Meta-analysis of adverse events

高 ADL 方面，与单用处方药相比，天智颗粒、复方丹参片、复方海蛇胶囊、银杏叶联合处方药疗效更佳；④在总有效率方面，与单用处方药相比，天智

颗粒、复方海蛇胶囊、银杏叶、复方苻蓉益智胶囊和六味地黄丸联合处方药临床治疗效果更佳；⑤不良反应发生方面，天智颗粒、复方丹参片、银杏叶、灯盏生脉胶囊、复方苻蓉益智胶囊和六味地黄丸未发现增加不良反应发生率的风险，复方海蛇胶囊或可降低不良反应的发生。进一步通过网状 Meta 分析对各干预措施间的差异进行间接比较，结果显示，①改善 MMSE 方面，最佳的前 3 种干预措施为复方苻蓉益智胶囊联合处方药>红景天胶囊联合处方药>六味地黄丸联合处方药；②改善 ADAS-cog 方面，最佳的前 3 种干预措施为复方苻蓉益智胶囊联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>复方丹参片联合处方药；③提高 ADL 方面，最优的前 3 种干预措施为银杏叶联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>天智颗粒联合处方药；④在总有效率方面，治疗效果最好的前 3 种干预措施为复方苻蓉益

表 12 不良反应事件网状 Meta 分析
Table 12 Network Meta-analysis of adverse events

干预措施	OR (95% CI)						
	TZKL+C	FFHSJN+C	YXY+C	CRYZJN+C	C	LWDHW+C	FFDS+C
FFHSJN+C	0.80 (0.28, 2.31)						
YXY+C	0.70 (0.17, 2.89)	0.87 (0.28, 2.64)					
CRYZJN+C	0.60 (0.01, 34.94)	0.75 (0.01, 39.45)	0.87 (0.01, 51.06)				
C	0.60 (0.23, 1.60)	0.75 (0.50, 1.12)	0.87 (0.31, 2.45)	1.00 (0.02, 51.45)			
LWDHW+C	0.39 (0.07, 2.01)	0.48 (0.12, 1.93)	0.55 (0.10, 3.00)	0.64 (0.01, 40.92)	0.64 (0.17, 2.42)		
FFDS+C	0.38 (0.07, 2.01)	0.48 (0.12, 1.93)	0.55 (0.10, 3.00)	0.64 (0.01, 40.86)	0.64 (0.17, 2.42)	1.00 (0.15, 6.56)	
DZSMJN+C	0.39 (0.09, 1.66)	0.49 (0.16, 1.52)	0.56 (0.13, 2.49)	0.65 (0.01, 38.50)	0.65 (0.22, 1.88)	1.02 (0.19, 5.58)	1.02 (0.19, 5.61)

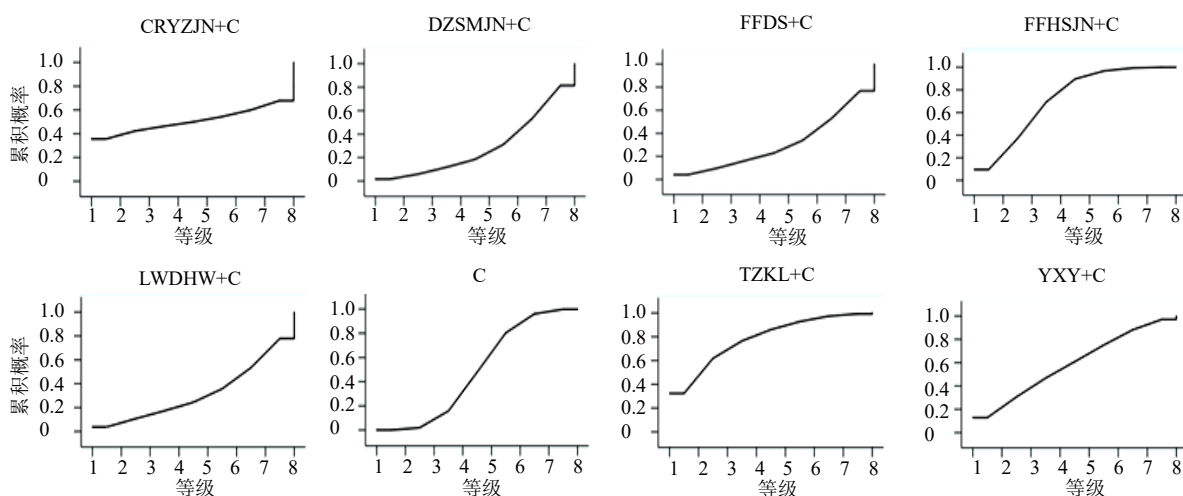


图 13 不良反应发生事件 SUCRA 概率排序
Fig. 13 SUCRA probability ranking of adverse events

智胶囊联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>天智颗粒联合处方药；⑤在不良反应发生方面，不良反应发生较少的前 3 种方案为天智颗粒联合处方药>复方海蛇胶囊联合处方药>银杏叶联合处方药。基于以上分析，复方苻蓉益智胶囊联合胆碱酯酶抑制剂临床疗效最为显著，尤其是在改善认知功能方面，且在文献报道中无不良反应的发生，安全性较高；而银杏叶联合处方药提高 AD 患者日常生活能力的作用最为突出，同时引起不良反应发生的可能性较小。

本研究尚存在一定的局限性：(1) 纳入的部分研究对患者的基线数据报告不够全面，如未报告患者的年龄、病程和痴呆程度等方面。所纳入的文献方法学质量偏低，研究质量仍需提高。大部分研究随机方法未知，所有研究均未提及是否采用分配隐

藏及盲法。纳入的个别干预措施^[20]未对干预的疗程进行报道。故今后应更为重视研究方案的设计与实施，同时研究应注意按照 CONSORT 标准报告，以减少偏倚的风险。(2) 虽为求保证研究间的同质性已严格进行文献的排纳，但纳入的不同研究之间对照组的干预措施仍存在一定的临床异质性，如用药剂量、频次和疗程等。今后应更为严格地制定干预措施的纳入和排除标准，以使研究的结果更具可靠性。(3) 纳入的研究中部分中成药之间文献量及样本量的差异较明显，样本量小的研究可能导致检验效能的下降，如灯盏生脉胶囊、六味地黄丸等 RCT 的文献量仅为 2 篇，且未纳入中成药文献数量不足 2 篇的试验，如五福心脑清软胶囊、血塞通滴丸、冠心舒通胶囊等，故未能对此类中成药进行分析。需更多设计严谨、大样本多中心的临床试验提供进

一步的验证。(4) 目前的研究中不同中成药之间仅为间接比较, 缺乏两两直接比较的试验, 证据关系无闭环形成, 可能会影响研究的真实性和稳定性。故需对证据有限的相关中成药进行更广泛的临床研究, 进一步扩大针对中成药之间两两直接对比的临床试验, 以提高证据级别, 更好地指导临床用药。

综上所述, 本研究通过对 8 种中成药进行网状 Meta 分析, 初步探讨了应用中成药辅助治疗 AD 的疗效及安全性: 在改善认知功能方面可首选复方苳蓉益智胶囊联合胆碱酯酶抑制剂; 在提高日常生活活动能力方面可首选银杏叶联合胆碱酯酶抑制剂, 且药物的安全性较好, 均无明显增加不良反应的风险。故临床上可选用中成药配合胆碱酯酶抑制剂或美金刚的方案以提高治疗效果, 但应注意根据 AD 患者具体的临床症状选择相应的中成药辅助治疗方案, 以达到最佳的治疗效果同时且能降低不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张晨曦, 董承瑜, 胡鑫, 等. 中药治疗阿尔茨海默病分子作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4132-4145.

[2] Zeng P, Su H F, Ye C Y, *et al.* A tau pathogenesis-based network pharmacology approach for exploring the protections of *Chuanxiong Rhizoma* in Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877806.

[3] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 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(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.

[4] 田金洲, 时晶. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 523-529.

[5] 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.

[6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.

[7] 史梦龙, 赵敏, 张杰, 等. 口服中成药辅助治疗血管性痴呆的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3994-4006.

[8] 梁玉晓, 齐婧. 天智颗粒联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及生活质量的影响 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(5): 923-925.

[9] 赖福生, 焦冬生, 卢少军, 等. 多奈哌齐联合天智颗粒

治疗轻中度阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(10): 23-25.

[10] 陈文武, 黄一苇, 方建. 美金刚联合天智颗粒治疗老年性痴呆的临床观察 [A] // 世界中联第三届中医、中西医结合老年医学学术大会论文集 [C]. 南阳: 世界中医药学会联合会, 2010: 291-293.

[11] 刘美玲, 赵杰, 李王杏安. 银杏叶胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果及对患者认知及行为能力的影响 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46(21): 117-119.

[12] 倪杰. 银杏叶片联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(3): 35.

[13] 蒋黎, 叶青, 游咏. 银杏叶片联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者血浆 β 淀粉样蛋白及脑血管储备功能的影响 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(22): 3-5.

[14] 于海洋, 魏学娟, 贾鸿雁. 银杏叶联合多奈哌齐治疗老年性痴呆的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(12): 1320-1322.

[15] 王霞. 多奈哌齐联合银杏叶对阿尔茨海默病 MMSE、MoCA 评分的影响 [J]. 母婴世界, 2019, (24): 138.

[16] 蒋合萍, 彭瑾, 刘君. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶治疗阿尔次海默病的疗效分析 [J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S2): 224.

[17] 孟森, 李玉方, 康宪政. 红景天胶囊联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及氧化应激指标的影响 [J]. 实用医药杂志, 2021, 38(7): 596-598.

[18] 庞伟, 周琛, 陈艳. 多奈哌齐联合红景天治疗阿尔茨海默病临床疗效评价 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 59-61.

[19] 张为, 胡才友, 吕渊, 等. 复方丹参片联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(25): 37-40.

[20] 毛晔旦. 复方丹参片治疗老年性痴呆的临床疗效观察 [J]. 海峡药学, 2015, 27(2): 136-137.

[21] 李紫丞, 王艳华. 复方苳蓉益智胶囊联合多奈哌齐对阿尔兹海默病的疗效 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(5): 873-874.

[22] 李海, 马敏敏, 黎艾, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2213-2217.

[23] 宋文涛. 六味地黄丸联合美金刚对阿尔茨海默症认知功能及 QOL-AD 评分的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(9): 1103-1105.

[24] 张力, 李方玲, 马丽. 六味地黄丸联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2659-2661.

[25] 徐敏, 黄攀, 何晓英. 灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 479-483.

- [26] 李广强, 吴宗武, 王小洁, 等. 灯盏生脉胶囊治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(11): 1287-1289.
- [27] 余珊珊, 祝云龙, 王梅, 等. 复方海蛇胶囊辅治阿尔茨海默病早发型痴呆精神行为症状临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(3): 197-200.
- [28] 王合宾. 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效观察 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2018, 38(6): 840-841.
- [29] 丁大鹏. 盐酸多奈哌齐联合复方海蛇胶囊对阿尔茨海默病患者认知功能及行为功能的影响 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(15): 2816-2818.
- [30] 支胜利, 陈科, 潘新根, 等. 多奈哌齐合并复方海蛇胶囊治疗阿尔茨海默病性痴呆患者对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(3): 201-202.
- [31] 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.
- [32] 刘文广, 高智勇, 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] // 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集 [C]. 北京: 中国中药杂志编辑部, 2016: 1861.
- [33] 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, 42(6): 1253-1254.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 周智林, 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.
- [39] 汪茜, 徐丽华, 叶凤, 等. 复方海蛇胶囊联合盐酸美金刚片治疗阿尔茨海默病临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(22): 49-52.
- [40] 刘伊男, 周颖, 唐璐, 等. 加兰他敏联合复方海蛇胶囊治疗阿尔茨海默病早发型痴呆的临床疗效及对血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 3988-3991.
- [41] 莫瑛, 钟海潮, 徐汉文. 复方海蛇胶囊联合加兰他敏治疗老年早发型阿尔茨海默病临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(5): 79-82.
- [42] 邱龄山, 徐鸥, 王春燕. 复方海蛇胶囊联合卡巴拉汀对阿尔茨海默病患者疗效及其血清甲状腺激素、炎症因子和凝血功能影响研究 [J]. 中国基层医药, 2019, 26(18): 2204-2208.

[责任编辑 潘明佳]