

· 用药指南 ·

# 美金刚治疗中重度阿尔茨海默病安全性的 Meta 分析

程 英<sup>1</sup>, 金 露<sup>1</sup>, 王小同<sup>1</sup>, 康翰林<sup>1</sup>, 袁 海<sup>1</sup>, 谭艳娟<sup>2</sup>

(温州医学院附属第二医院 1. 神经内科; 2. B 超室, 325000)

**[摘要]** 目的 评价美金刚治疗中重度阿尔茨海默病(AD) 患者的安全性。方法 应用“美金刚”“阿尔茨海默病”及“临床试验”等关键词, 在 Pubmed、Cochrane 图书馆、Medline、CNKI、CBM-disc 及万方数据库检索, 对符合纳入标准的 6 篇文献运用 Review manager 4.2 软件进行 Meta 分析。计算比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)。结果 美金刚常见的不良反应为意识混沌、头痛、头晕、行走不稳及激惹。共纳入 6 项美金刚治疗 AD 的随机对照试验研究。Meta 分析结果显示: 美金刚组与安慰药组总的不良事件发生率的差异(OR=0.94, 95% CI 0.78~1.14, P=0.53), 头痛发生率差异(OR=1.37, 95% CI 0.51~3.67, P=0.54), 头晕发生率的差异(OR=1.04, 95% CI 0.72~1.5, P=0.84), 行走不稳发生率的差异(OR=1.01, 95% CI 0.7~1.46, P=0.97)均差异无显著性; 意识混沌发生率均较高, 差异有显著性(OR=1.70, 95% CI 0.54~0.96, P=0.03); 美金刚组激惹发生率较低, 差异有极显著性(OR=0.70, 95% CI 0.52~0.93, P=0.01)。结论 美金刚是治疗 AD 较为安全的药物。

**[关键词]** 美金刚; 痴呆; 阿尔茨海默病; 不良反应; Meta 分析

**[中图分类号]** R971; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2010)12-1648-04

## Meta-analysis on the Treatment Safety of Memantine for Moderate to Severe Alzheimer's Disease

CHENG Ying, JIN Lu, WANG Xiao-tong, KANG Han-lin, YUAN Hai, TAN Yan-juan (1. Department of Neurology; 2. B Ultrasonic Room, the 2<sup>nd</sup> Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the safety of memantine in treating patients with Alzheimer's disease. **Methods** Databases (Pubmed, Medline, Cochrane Library, CNKI, CBM-disc and Wanfang) were retrieved using keywords like Alzheimer, Meta-analysis, clinical trials and so on. The 6 references consistent with inclusion criteria were analyzed by reviewing manager 4.2. The odds ratio and 95% confidence interval were calculated. **Results** Confusion, headache, dizziness, fall and agitation were the most common adverse reactions (ADRs). The Meta-analysis in RCTs showed that between t groups treated with memantine or placebo, no significant difference in the rate of ADRs (OR=0.94, 95% CI 0.78-1.14, P=0.53), headache (OR=1.37, 95% CI 0.51-3.67, P=0.54), dizziness (OR=1.04, 95% CI 0.72-1.5, P=0.84), fall (OR=1.01, 95% CI 0.7-1.46, P=0.97) occurred. There was significant difference in the occurrence rate of confusion (OR=1.70, 95% CI 0.54-0.96, P=0.03), which implied the incidence of memantine was higher than that of placebo group. The agitation was significant lower in memantine (OR=0.70, 95% CI 0.52-0.93, P=0.01), than that in placebo group. **Conclusion** Meta-analysis show that memantine is a safe agent for treating Alzheimer's disease.

**KEY WORDS** Memantine; Dementia; Alzheimer's disease; Adverse drug reaction; Meta-analysis

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性痴呆为表现的神经变性病变。随着全球人口老龄化, AD 发病率不断上升。据统计,全世界 65~69 岁的人群约 1% 患有 AD, >85 岁老人的患病率约 20%<sup>[1-2]</sup>。中国的 AD 患病率 4.8%<sup>[3]</sup>。该病的病程长, 治疗难度大, 给社会及家庭带来巨大的经济负担。研究表明, 兴奋性递质系统功能障碍导致的兴奋性神经毒性可能在 AD 的发病机制中发挥重要作用, 该毒性主要是由 NMDA 型谷

氨酸受体所介导。NMDA 受体与突触可塑性、记忆、学习功能及神经系统的发育密切相关<sup>[4-5]</sup>。美金刚是一种电压依赖性、非竞争性 NMDA 受体拮抗药, 能够阻断谷氨酸的产生, 从而抑制谷氨酸导致的神经元损伤。随着美金刚的临床应用日益增多, 因此对其安全性进行分析显得尤为重要。笔者对近年来美金刚治疗中重度 AD 安全性的随机对照试验(RCT)研究进行 Meta 分析, 以期临床应用提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 文献纳入与剔除标准** 文献资料纳入标准: ①杂志上公开发表的论文, 原始文献必须是多中心、随机、平行、双盲、安慰药对照临床研究; ②有明确的诊断标

**[收稿日期]** 2010-03-08 **[修回日期]** 2010-04-27

**[作者简介]** 程 英(1979-), 女, 江西抚州人, 在读硕士, 从事老年科和神经内科临床工作。电话: (0) 13819713973, E-mail: chengying\_09@163.com。

准,符合美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)“很可能 AD”诊断标准和《精神障碍诊断和统计手册》第 4 版修订版(DSM-IV-TR)AD 诊断标准,入组前 30 个月内的头颅磁共振或 CT 影像支持上述诊断,MMSE 评分<20 分(包括界值);③治疗效果以量表的量化性质反映;④有综合的统计指标;⑤论文中资料齐全。文献资料剔除标准:①原始文献未设安慰药对照组,且不是双盲、平行、随机临床研究;②原始文献实验设计不严谨(如一般资料不全或样本资料交代不清);③不符合 AD 诊断标准的其他类型的痴呆,如血管性痴呆、路易体痴呆或混合型痴呆等;④不符合中重度 AD 的诊断标准;⑤重复发表的文献。

1.2 方法

1.2.1 计算机检索 检索年限为 1999 年 1 月~2009 年 9 月。检索的外文数据库包括 Pubmed、Medline、Cochrane 图书馆。中文数据库包括中国生物医学文献光盘数据库(CBM-disc)、中国期刊网全文数据库(CNKI)和万方数据库。

1.2.2 检索策略及检索词 与图书馆馆员共同制订检索策略,由 2 名评价者同时进行检索并作初步筛选。检索词:外文数据库:memantine and Alzheimr's disease and(randomized-controlled or clinical trials);中文数据库:美金刚,阿尔茨采默病,随机对照,临床试验。

1.3 检索结果筛选 阅读检索初始得到的文献,排除明显不合格的文献,由 2 名评价者严格按照文献纳入和剔除标准独立进行文献筛选。

1.4 纳入研究的数据提取 按照事先设计好的表格。由 2 名评价者独立从纳入研究中提取系统评价所需要的信息。包括基本信息、研究特征、结果测量等数据。

1.5 纳入文献的质量评价 采用 JADAD 等<sup>[6]</sup>介绍的 3 项 5 分制评分法对各独立的研究进行质量评估,0~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究。

1.6 统计学方法 Meta 分析采用专用软件 Review-

Manager 4.2 软件,该软件由国际循证医学协作组提供,可在 Cochrane 协作网下载。若研究存在临床异质性,则分别进行描述。采用卡方检验进行异质性检验。若各研究间无统计学意义,选择固定效应模型做 Meta 分析,反之用随机效应模型。计量资料(连续变量资料)采用加权均数差值,计数资料(二值变量资料)采用比值比(OR),两者均计算 95% 的可信区间(CI)。对无法合并的研究结果、统计量及相关参数仅作描述性分析评价。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息 6 项随机对照研究共 2 311 例患者<sup>[7-12]</sup>纳入进行药物不良反应评价(表 1),其中美金刚组 1 242 例,安慰药 1 069 例。

2.2 美金刚治疗 AD 的药物不良反应评价 包括总的药物不良反应及意识混沌、头痛、头晕、行走不稳、激惹常见不良反应进行 Meta 分析。异质性检验结果表明上述 4 项指标  $P>0.05$ ,则采用固定效应模型得到这些效应指标的合并 OR 值及其 95% CI。2 项检验结果表明  $P<0.05$ ,则采用随机效应模型得到这些效应指标的合并 OR 值及其 95% CI。

2.3 美金刚治疗 AD 药物不良反应的 Meta 分析结果

2.3.1 总的不良事件发生率 6 项研究<sup>[7-12]</sup>报道了两组出现总的不良反应事件,其中美金刚治疗组 1 242 例中发生不良事件 895 例,安慰药对照组 1 069 例中发生不良反应事件 791 例,各研究间存在异质性( $\chi^2=62.71, P<0.01$ ),随机效应 Meta 分析模型结果两组差异无显著性( $OR=0.94, 95\% CI 0.78 \sim 1.14, P=0.53$ ),可以认为美金刚组出现总的不良反应事件与安慰药相同。

2.3.2 头痛的发生率 4 项研究<sup>[7,9-10,12]</sup>报道了两组出现头痛的患者数,其中美金刚组 899 例中发生头痛 47 例,安慰药组 727 例中发生头痛 28 例,各研究间存在异质性( $\chi^2=9.71, P=0.02$ ),选取随机效应 Meta 分析模型,结果两组头痛的发生率差异无显著性( $OR=1.37, 95\% CI 0.51 \sim 3.67, P=0.54$ ),可以认为美金

表 1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Literatures include in Meta-analysis

作者姓名	发表时间	MMSE 初评分		用药时间/ 个月	治疗的患者数/ 例
		范围	平均		
PESKIND 等 <sup>[7]</sup>	2006 年	10~22	17.3	6	403(美金刚组 201 例,安慰药组 202 例)
REISBERG 等 <sup>[8]</sup>	2003 年	3~14	7.7	6	252(美金刚组和安慰药组各 126 例)
TARIOT 等 <sup>[9]</sup>	2004 年	5~14	10.0	6	403(美金刚组 202 例,安慰药组 201 例)
BAKCHINE 等 <sup>[10]</sup>	2007 年	11~23	18.7	6	470(美金刚组 318 例,安慰药组 152 例)
PORSTEINSSON 等 <sup>[11]</sup>	2008 年	10~22	16.9	6	433(美金刚组 217 例,安慰药组 216 例)
DYCK 等 <sup>[12]</sup>	2007 年	5~14	10.1	6	350(美金刚组 178 例,安慰药组 172 例)

刚组发生头痛的发生率与安慰药组相同。

**2.3.3 头晕的发生率** 5项研究<sup>[7,9-12]</sup>报道了两组出现头晕的患者数,其中美金刚组 1 116 例中发生头晕 69 例,安慰药组 943 例中发生头晕 58 例,各研究间没有异质性( $\chi^2=0.62, P=0.96$ ),选取固定效应 Meta 分析模型,结果两组头晕的发生率差异无显著性( $OR=1.04, 95\% CI 0.72 \sim 1.5, P=0.84$ ),可以认为美金刚组头晕的发生率与安慰药组相同。

**2.3.4 行走不稳的发生率** 4项研究<sup>[7,9,11-12]</sup>报道了两组出现行走不稳的患者数,其中美金刚组 798 例中发生行走不稳 62 例,安慰药组 791 例中发生行走不稳 61 例,各研究间没有异质性( $\chi^2=3.61, P=0.31$ ),选取固定效应 Meta 分析模型,结果两组激惹发生率差异无显著性( $OR=1.01, 95\% CI 0.7 \sim 1.46, P=0.97$ ),可以认为美金刚组出现行走不稳的发生率与安慰药组相同。

**2.3.5 意识混沌的发生率** 4项研究<sup>[7,9,11-12]</sup>报道了两组出现意识混沌的患者数,其中美金刚组 798 例中发生意识混沌 47 例,安慰药组 791 例中发生意识混沌 28 例,各研究间没有异质性( $\chi^2=3.73, P=0.29$ ),选取固定效应 Meta 分析模型,结果两组意识混沌的发生率差异有显著性( $OR=1.70, 95\% CI 0.54 \sim 0.96, P=0.03$ ),可以认为美金刚易导致意识混沌不良反应。

**2.3.6 激惹的发生率** 6项研究<sup>[7-12]</sup>报道了两组出现激惹的患者数,其中美金刚组 1 242 例中发生激惹 95 例,安慰药组 1 069 例中发生激惹 124 例,各研究间没有异质性( $\chi^2=6.63, P=0.25$ ),选取固定效应 Meta 分析模型,结果两组激惹发生率差异有显著性( $OR=0.70, 95\% CI 0.52 \sim 0.93, P=0.01$ )。

### 3 讨论

本安全性 Meta 分析共纳入 6 篇随机、安慰药对照、平行研究,各研究的质量评价等级较高。为了评分可比性,选取了 MMSE 评分<20 分(包括界值)的患者入组,患者的年龄大致相同,在各个文献报道中其药物的使用时间均约为 6 个月,临床异质性差异无显著性,可以进行系统评价定量分析。

盐酸美金刚于 2006 年底在我国正式上市,目前已应用于中重度 AD、血管性痴呆等疾病的治疗,在改善认知功能、日常生活能力及行为等方面显示出较好的疗效。随着临床应用的广泛开展,有关美金刚的不良反应也有陆续报道。笔者探讨其不良事件的发生率,结果显示,美金刚总的不良反应发生率和头晕、行走不稳及头痛不良反应事件发生率与安慰药差异无显著性。美金刚的激惹不良反应事件发生率低于安慰药,

意味着美金刚在一定程度上能够改善患者的激惹行为。这与文献报道一致<sup>[13]</sup>。美金刚意识混沌不良反应事件发生率高于安慰药,即服用美金刚易出现意识混沌不良反应。

Meta 分析属于观察性研究,并非实验性研究,尽管笔者选取的文献质量较高,但还存在一些不足:如不能纳入太多的语言种类,容易造成语种偏倚。

综上所述,美金刚是目前能够改善中重度 AD 患者认知能力及行为功能的有效药物之一,其不良反应少见,意识混沌是其较常见的不良反应,总体安全性较高。但是应用过程中仍需注意严密监测。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.12.044

#### [参考文献]

- [1] FRATIGLIONI L, DC RONCHI D, AGUERO-TORRES H. Worldwide prevalence and incidence of dementia[J]. *Drug Age*, 1999, 15(3):365-375.
- [2] JORM A F, JOLLEY D. The incidence of dementia: a meta analysis [J]. *Neurology*, 1998, 51(5):728-733.
- [3] ZHANG Z X, ZAHNER G E, ROMAN C G, et al. Dementia subtype in China, prevalence in Beijing, Shanghai, and Chengdu[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(4):447-453.
- [4] PARSONS C G, DAN Z W, QUACK G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(6):735-767.
- [5] DOODY R, WIRTH Y, SCHMITT F, et al. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 18(2):227-232.
- [6] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [7] PESKIND E R, POTKIN S G, POMARA N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease: a 24-week randomized, controlled trial [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(6):704-715.
- [8] REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(10):1333-1341.
- [9] TARIOT P N, FARLOW M R, GROSSBERG G T, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(3):317-324.
- [10] BAKCHINE S, LOFT H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month

- study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2007, 13(1):97-107.
- [11] PORSTEINSSON A P, GROSSBERG G P, MINTZER J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(1):83-89.
- [12] DYCK C H, TARIOT P N, MEYERS B, et al. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2007, 21(2):136-143.
- [13] JEFFREY L C, EUGENE S, PIERRE N T, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment[J]. *Neurology*, 2006, 67(1):57-63.

# 丹红注射液治疗糖尿病周围神经病变疗效的 Meta 分析

杜书章

(郑州大学第一附属医院药剂科, 450052)

**[摘要]** 目的 利用 Meta 分析方法对丹红注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床试验进行分析, 评价其治疗效果。方法 检索 1994~2008 年国内发表的丹红注射液治疗糖尿病周围神经病变临床试验的相关文献, 应用 Meta 分析对 10 项研究进行同质性检验和合并效应量的估计。结果 ①同质性检验:  $\chi^2 = 2.8100$ , 自由度  $df = 9$ ,  $P > 0.05$ 。②合并效应量的估计:  $OR_{\text{合并}} 95\%$  可信区间为 3.0153~6.0291。  $OR_{\text{合并}}$  的检验:  $\chi^2 = 67.3200$ ,  $P > 0.05$ 。结论 丹红注射液治疗糖尿病周围神经病变安全有效。

**[关键词]** 丹红注射液; 神经病变; 糖尿病; Meta 分析

**[中图分类号]** R286; R587.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2010)12-1651-03

糖尿病神经病变(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一, 病变可累及中枢和周围神经, 尤以糖尿病周围神经病变多见。据统计, 患糖尿病 5, 10 和 20 a 后 DPN 的发病率分别达 30%, 60% 和 90%, 严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。糖尿病患者并发 DPN 时, 早期出现肢端感觉异常(如蚁走感和痛觉过敏(疼痛)。随后可以有痛觉反应迟钝(手足麻木)等感觉神经病变的症状。晚期可出现肌张力减低, 肌力减弱甚至肌萎缩和瘫痪等运动神经症状, 受累神经传导速度异常。笔者利用 Meta 分析对丹红注射液治疗 DPN 的资料进行合并分析, 从而在较大样本量的前提下评价丹红注射液治疗 DPN 的临床效果。

## 1 资料

**1.1 研究对象** 以“丹红”和“糖尿病周围神经病变”为关键词, 检索 1994~2008 年中国医院数字图书馆(www.chkd.cnki.net)期刊全文数据库相关文献, 查阅原文, 并进行统计分析。

**1.2 纳入标准** ①选择病例均依据 1999 年 WHO 制定的 2 型糖尿病诊断标准和 DPN 的诊断标准<sup>[2]</sup>。②在给予常规治疗的同时, 治疗组给予丹红注

射液, 对照组为阳性对照组, 并以比较疗效为主要评价目的的随机对照试验; ③在国内专业杂志公开发表的文献; ④依据疗效判定标准进行评定。显效: 临床症状消失, 腱反射正常, 心电图恢复正常或示神经传导较前增加  $> 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ ; 有效: 临床症状及腱反射均较前改善, 心电图示神经传导速度较前增加, 但  $< 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ ; 无效: 临床症状及心电图无改善。

**1.3 排除标准** ①采用其他评价指标; ②单纯描述性研究, 无对照的临床试验; ③除常规治疗外, 加用其他改善脑供血、供氧药物而影响治疗因果关系判断的。

**1.4 一般情况** 按以上标准, 符合要求的论文刊载在《中医杂志》《广西中医药》《中国实用医药》《中西医结合心血管病杂志》《河南中医》《实用心脑血管病杂志》《中国医药导报》《现代中西医结合杂志》《辽宁中医杂志》等杂志, 共收集论文 10 篇<sup>[3-12]</sup>, 均为丹红注射液治疗 DPN 的疗效观察, 对照药物涉及维生素 B<sub>12</sub> 注射液、甲钴胺注射液等。治疗时限为 14~42 d, 具体资料见表 1。

## 2 统计学方法

**2.1 样本量的确定** 采用 Peto 法计算每项研究治疗组的实际阳性数  $a_i$  的理论数  $E_i$ 、实际阳性数与理论数之差  $(a_i - E_i)$  及其平方  $(a_i - E_i)^2$ 、 $a_i$  的方差  $V_i$ 、比值比 (OR) 及各列之纵向合计 ( $\Sigma$ ) 等<sup>[13-14]</sup>。其计算公式分别是:

**[收稿日期]** 2009-09-20 **[修回日期]** 2010-04-14

**[作者简介]** 杜书章(1969-), 男, 河南郑州人, 副主任药师, 学士, 从事医院药学工作。电话: 0371-66913134, E-mail: dushuzhang911@163.com。