

# 奥拉西坦治疗血管性痴呆的疗效与安全性的系统评价

王红梅\*,张 渊(重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016)

中图分类号 R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4581-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.27

**摘要** 目的:系统评价奥拉西坦治疗血管性痴呆(VD)的有效性与安全性。方法:计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库和万方数据库中关于奥拉西坦治疗 VD 的随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(QRCT)。对所纳入的 RCT 或 QRCCT,按 Cochrane 系统评价的方法进行评价,采用 Rev Man 5.1.7 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 15 项研究,合计 1 195 例患者。Meta 分析结果表明,奥拉西坦在改善 VD 患者智力精神水平[MD=3.40, 95%CI(2.87, 3.94),  $P<0.01$ ]、痴呆水平[MD=-0.80, 95%CI(-0.88, -0.72),  $P<0.01$ ]、神经功能缺损评分[MD=-4.92, 95%CI(-6.68, -3.17),  $P<0.01$ ]方面优于安慰剂,而对改善 VD 患者日常生活能力水平[MD=4.80, 95%CI(-10.22, 19.81),  $P=0.53$ ]方面的作用尚不能认为其优于安慰剂;奥拉西坦在改善 VD 患者智力精神水平方面优于吡拉西坦[MD=2.40, 95%CI(0.57, 4.22),  $P=0.01$ ]、茴拉西坦[MD=4.05, 95%CI(1.79, 6.30),  $P<0.01$ ]、胞二磷胆碱[MD=-3.51, 95%CI(1.34, 5.69),  $P<0.01$ ]和尼莫地平[MD=-3.05, 95%CI(1.77, 4.33),  $P<0.01$ ],但尚不能认为其优于多奈哌齐[MD=-0.30, 95%CI(-3.06, 2.46),  $P=0.83$ ]。11 项研究报道了不良反应的发生情况,各研究的试验组与对照组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:奥拉西坦治疗 VD 有效且安全。此结论尚需更多高质量的 RCT 进一步验证。

**关键词** 奥拉西坦;血管性痴呆;系统评价;随机对照试验

## A Systematic Review of Efficacy and Safety of Oxiracetam for Vascular Dementia

WANG Hong-mei, ZHANG Yuan (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of oxiracetam in the treatment of vascular dementia. **METHODS:** We searched the databases, such as Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database. The included studies were evaluated according to Cochrane Handbook for systematic reviews, and Meta-analyses were performed by using Rev Man 5.1.7 software. **RESULTS:** 15 trials were included, involving 1 195 patients. Results of Meta-analyses showed oxiracetam was superior to blank placebo in improving intellectual spirit level [MD=3.40, 95%CI(2.87, 3.94),  $P<0.01$ ], dementia level [MD=-0.80, 95%CI(-0.88, -0.72),  $P<0.01$ ] and NIHSS scores of vascular dementia patients [MD=-4.92, 95%CI(-6.68, -3.17),  $P<0.01$ ], but not in activity of daily living [MD=4.80, 95%CI(-10.22, 19.81),  $P=0.53$ ]; oxiracetam was superior to piracetam [MD=2.40, 95%CI(0.57, 4.22),  $P=0.01$ ], aniracetam [MD=4.05, 95%CI(1.79, 6.30),  $P<0.01$ ], citicoline [MD=-3.51, 95%CI(1.34, 5.69),  $P<0.01$ ], nimodipine [MD=-3.05, 95%CI(1.77, 4.33),  $P<0.01$ ] in improving intellectual spirit level of vascular dementia patients, but not superior to donepezil [MD=-0.30, 95%CI(-3.06, 2.46),  $P=0.83$ ]. 11 studies reported the occurrence of adverse drug reactions, and the incidence of adverse drug reactions had no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Oxiracetam is effective and safe for vascular dementia. However, this conclusion still needs to be verified with more high-quality RCTs.

**KEY WORDS** Oxiracetam; Vascular dementia; Systematic review; Randomized controlled trials

过度用药现象也在一定程度上得到了遏制。

### 参考文献

- [1] 覃正碧,王志宏,程钢,等.关于建立国家基本药物制度的思考[J].中国卫生事业管理,2008(6):389.
- [2] 胡霞,黄文龙,李亚楠.对新医改中推行国家基本药物制度的建议[J].中国药业,2010,19(4):2.
- [3] 赵贤,邵蓉.强化基本药物政策法律地位,提高合理用药

水平[J].中国药房,2006,17(2):89.

- [4] 张广立,王时峰.我院药品比例控制实施情况探讨[J].中国现代药物应用,2012,6(1):5.
- [5] 朱君荣,陶宜富,刘军,等.采用综合干预措施 加强抗菌药物使用管理[J].中国医院管理,2012,32(4):57.
- [6] 曹建文,陈浩,应向华,等.临床路径在医院管理中的应用[J].中国医院,2009,13(6):7.

(收稿日期:2013-07-16 修回日期:2013-11-08)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-89011473。E-mail:wanghongmei225@126.com

随着年龄的增长,老年期痴呆的发病率和患病率也逐渐增加。老年期痴呆在65岁以上老人的患病率约为7%,其中约2/3为阿尔茨海默病,约1/3为血管性痴呆(Vascular dementia, VD)<sup>[1]</sup>,因此VD被认为是仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆疾病。VD是由各种脑血管疾病引起脑功能障碍而导致的慢性及进行性的获得性智能损害综合征,其高危因素有高血压、冠心病、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟、酗酒等<sup>[2]</sup>。一项对我国55岁以上人群中VD的流行病学的Meta分析发现,VD患病率北方高于南方,城市高于农村,男性患病年龄略高于女性,且VD的患病率、发病率都随年龄增大而升高<sup>[3]</sup>。对于VD的治疗,有研究认为其是唯一可以防治的痴呆疾病<sup>[4]</sup>。主要采用的治疗药物有胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、加兰他敏、石杉碱甲等,钙通道阻滞药尼莫地平,嘌呤衍生物己酮可可碱,另外还有胞磷胆碱、银杏叶提取物等。近年来,奥拉西坦也逐渐被用于VD的治疗。该药为吡拉西坦的类似物,对乙酰胆碱系统存在激动作用<sup>[5]</sup>,可促进磷酸胆碱和磷酸乙醇胺合成,激活腺苷激酶,提高大脑中三磷酸腺苷(ATP)与二磷酸腺苷(ADP)的比值及对氧、葡萄糖的利用,从而改善大脑的记忆和学习功能,并提高痴呆患者的认知能力<sup>[6-7]</sup>。目前,关于奥拉西坦治疗VD的循证研究仍存在许多不足之处,如检索的数据库有限、评价的结局指标较少等<sup>[7]</sup>。因此,本研究采用循证医学的研究方法,遵循Cochrane系统评价的基本原则,对奥拉西坦治疗VD的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(QRCT)进行系统评价,以为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 RCT和/或QRCT,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 符合VD的诊断标准,采用的诊断标准不限,包括国内、外认可的诊断标准,如美国国立卫生院国家神经疾病和卒中研究所诊断标准、国际神经科学研究协会(NINDS-AIREN)诊断标准、美国精神病学学会《精神病的诊断和统计手册》(DSM-IV)诊断标准、美国国家神经疾病和卒中研究所/瑞士神经科学研究院国际学会诊断标准(INDS/AIREN)、中华医学会神经病学分会VD诊断标准等。排除由全身性疾病、脑源性疾病(阿尔茨海默病等)所引起的痴呆。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用奥拉西坦治疗;对照组患者采用其他干预措施治疗。排除奥拉西坦与其他药物联合应用的研究。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为患者认知功能及日常生活能力相关评价量表的评分改变,可以是简易智能量表(MMSE)、长谷川痴呆量表(HDS)、临床痴呆程度量表(CDR)、日常生活能力量表(ADL)、神经功能缺损量表(NIHSS)之中的一项或多项。次要结局指标为不良反应发生情况。

### 1.2 检索策略

以“奥拉西坦 and 血管性痴呆”检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、万方数据库;以“oxiracetam and dementia”检索Cochrane Library、PubMed、EMbase。所有数据库检索时间均从建库之日起至2013年6月。同时,手工检索相关资料及纳入文献的参考文献,如果试验报告不详或资料缺乏,可在必要时通过信件与作者进行联系获取资料。

### 1.3 文献筛选和资料提取

根据检索结果,由两人独立进行文献筛选。对所纳入的研究提取的数据资料包括:(1)文献一般信息:题目、作者、来

源国家、发表日期;(2)研究的特征:研究对象的一般情况、基线情况、干预措施;(3)结局指标。

### 1.4 文献质量评价

根据Cochrane系统评价方法对所纳入的RCT进行方法学质量评价,内容包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)失访/退出说明;(5)基线是否可比。纳入文献的真实性按上述评价标准分为3个质量等级:A级为低度偏倚,所用的评价指标均正确;B级为中度偏倚,任何一项为部分符合,即“不清楚”;C级为高度偏倚,任何一项指标不符合,即“不正确或不充分”。

### 1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1.7统计软件对提取的相关数据进行统计分析<sup>[8]</sup>。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示效应量大小;计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示效应量大小。研究中的同质性检验采用 $\chi^2$ 检验进行分析。若 $P>0.10$ , $I^2<50%$ ,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检到相关文献322篇,其中英文67篇,中文255篇。根据纳入/排除标准,初筛得到23篇文献,再通过阅读全文排除8篇,其中1篇因联用了尼莫地平而被排除<sup>[9]</sup>,最终纳入15项研究<sup>[10-24]</sup>,共计1195例患者。文献筛选流程详见图1。

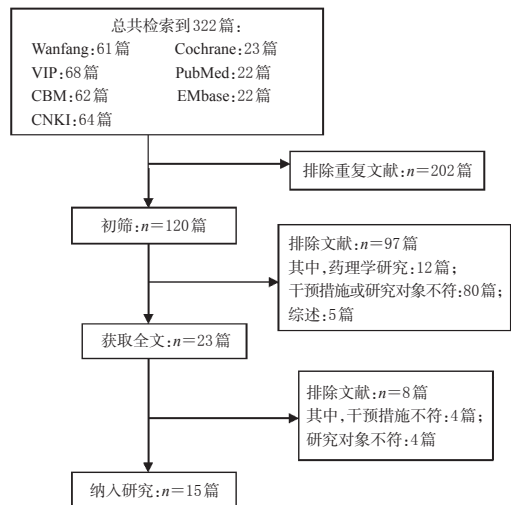


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flowchart for selection of studies

### 2.2 纳入研究的基本信息

共纳入15项研究。其中,5项研究报道了奥拉西坦 vs. 安慰剂<sup>[14-16,18,21]</sup>,4项研究报道了奥拉西坦 vs. 吡拉西坦<sup>[10-11,20,24]</sup>,2项研究报道了奥拉西坦 vs. 茴拉西坦<sup>[12,23]</sup>,2项研究报道了奥拉西坦 vs. 胞二磷胆碱<sup>[17,19]</sup>,1项研究报道了奥拉西坦 vs. 尼莫地平<sup>[13]</sup>,1项研究报道了奥拉西坦 vs. 多奈哌齐<sup>[22]</sup>。纳入研究的基本信息详见表1。

### 2.3 纳入研究质量评价

纳入研究质量评价详见表2。由表2可知,仅1项研究质量为B级,其他均为C级。

### 2.4 奥拉西坦 vs. 安慰剂的Meta分析结果

2.4.1 MMSE评分 5项研究报道了奥拉西坦与安慰剂治疗VD的MMSE评分<sup>[14-16,18,21]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.16$ , $I^2=39%$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	组别	诊断标准	例数	年龄,岁	干预措施	结局指标	随访时间
海力比努尔2003 <sup>[10]</sup>	试验组	INDS/AIREN	30	68±9	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、ADR	2个月
	对照组		30	68±7	吡拉西坦2.4 g/d,口服		
潘华舫2006 <sup>[11]</sup>	试验组	DSM-IV	23	54.2±2.11	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、ADR	12周
	对照组		20	52.2±2.91	吡拉西坦5.4 g/d,口服		
段红莉2008 <sup>[12]</sup>	试验组	NINDS-AIREN	38	65.44±7.9	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、ADL评分、ADR	3个月
	对照组	DSM-IV	35	65.6±8.4	茴拉西坦0.6 g/d,口服		
于文亚2008 <sup>[13]</sup>	试验组	DSM-IV	46	64.2±2.11	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分	6个月
	对照组		40	52.2±2.9	尼莫地平0.6 g/d,口服		
张益2009 <sup>[14]</sup>	试验组	NIVNS-AIREN	34		奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、NIHS评分、ADR	12周
	对照组		33		安慰剂2.4 g/d,口服		
李梅2010 <sup>[15]</sup>	试验组	NIVNS-AIREN	30		奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、NIHS评分 ADR	12周
	对照组		27		安慰剂2.4 g/d,口服		
史红逸2010 <sup>[16]</sup>	试验组	DSM-IV	30		奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、ADL评分 ADR	12周
	对照组		30		安慰剂2.4 g/d,口服		
王爱群2010 <sup>[17]</sup>	试验组	NIVNS-AIREN	48	6.56±5.32	奥拉西坦6 g/d,静脉滴注	MMSE评分、HDS评分	12周
	对照组		48		胞二磷胆碱1 g/d,静脉滴注		
朱雀2005 <sup>[18]</sup>	试验组	NIVNS-AIREN	46	73	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、CDR评分、ADL评分、ADR	12周
	对照组		43		安慰剂2.4 g/d,口服		
李爱静2011 <sup>[19]</sup>	试验组	中华医学会神经病学分会	40		奥拉西坦4 g/d,静脉滴注	MMSE评分、ADL评分、ADR	12周
	对照组		40		胞二磷胆碱0.75 g/d,静脉滴注		
陆尤2011 <sup>[20]</sup>	试验组	DSM-IV	80	69±5.5	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、ADR	3个月
	对照组		80	70±4.9	吡拉西坦2.4 g/d,口服		
周义东2011 <sup>[21]</sup>	试验组	DSM-IV	33	62.1±3.1	奥拉西坦2.4 g/d,口服	MMSE评分、NIHSS评分、ADL评分	12周
	对照组		32		安慰剂2.4 g/d,口服		
黄永宏2012 <sup>[22]</sup>	试验组	ICD-10	30	71.6±5.1	奥拉西坦1.6~2.4 g/d,口服	MMSE评分、ADR	12周
	对照组		30	72.2±4.3	多奈哌齐5~10 mg/d,口服		
关坚红2013 <sup>[23]</sup>	试验组	中华医学会神经病学分会	48	59.8±7	奥拉西坦1.2 g/d,口服	MMSE评分、NIHSS评分、ADL评分、ADR	3个月
	对照组		48	60.2±6	茴拉西坦0.6 g/d,口服		
岳亚敏2013 <sup>[24]</sup>	试验组	田金洲《血管性痴呆》	49	53.4±7.5	奥拉西坦4~6 g/d,静脉滴注	MMSE评分、HDS评分、ADR	3个月
	对照组		49	53.5±7.5	吡拉西坦4~8 g/d,静脉滴注		

表2 纳入研究质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访退出	基线	等级
海力比努尔2003 <sup>[10]</sup>	随机数字表	不清楚	双盲	6.7%	可比	B
潘华舫2006 <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
段红莉2008 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
于文亚2008 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
张益2009 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	C
李梅2010 <sup>[15]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	C
史红逸2010 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	C
王爱群2010 <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
朱雀2005 <sup>[18]</sup>	不清楚	不清楚	单盲	无	不清楚	C
李爱静2011 <sup>[19]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
陆尤2011 <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
周义东2011 <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
黄永宏2012 <sup>[22]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
关坚红2013 <sup>[23]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	C
岳亚敏2013 <sup>[24]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	无	可比	C

Meta分析结果表明,奥拉西坦治疗组对VD患者的智力精神水平的改善作用优于安慰剂组,两组比较差异有统计学意义[MD=3.40,95%CI(2.87,3.94),P<0.01]。

2.4.2 ADL评分 3项研究报道了奥拉西坦对比安慰剂治疗VD的ADL评分<sup>[16,18,21]</sup>,各研究间有统计学异质性(P<0.01,I<sup>2</sup>=98%),采用随机效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果表明,两组比较差异无统计学意义[MD=4.80,95%CI

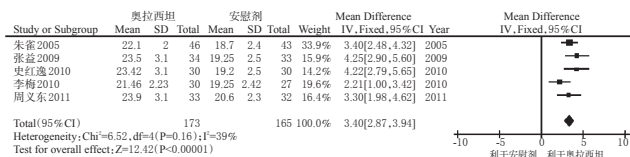


图2 两组患者MMSE评分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of MMSE scores in 2 groups

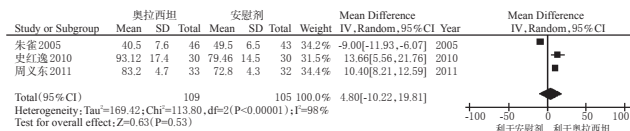


图3 两组患者ADL评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ADL scores in 2 groups

(-10.22,19.81),P=0.53],提示尚不能认为奥拉西坦治疗组对VD患者的日常生活能力水平的改善作用优于安慰剂组。

2.4.3 CDR评分 1项研究报道了奥拉西坦对比安慰剂治疗VD的CDR评分<sup>[18]</sup>。该研究发现奥拉西坦治疗组较安慰剂组的CDR评分显著减低[MD=-0.80,95%CI(-0.88,-0.72),P<0.01],两组比较差异有统计学意义,说明奥拉西坦较安慰剂能显著降低VD患者的痴呆水平。

2.4.4 NIHSS评分 3项研究报道了奥拉西坦对比安慰剂治疗VD的NIHSS评分<sup>[14-15,21]</sup>,各研究间有统计学异质性(P<

0.01,  $I^2=88\%$ ), 采用随机效应模型进行合并分析, 详见图4。Meta分析结果表明, 奥拉西坦治疗组对VD患者的神经功能缺损的改善作用优于安慰剂组, 两组比较差异有统计学意义 [MD = -4.92, 95% CI (-6.68, 3.17),  $P < 0.01$ ]。

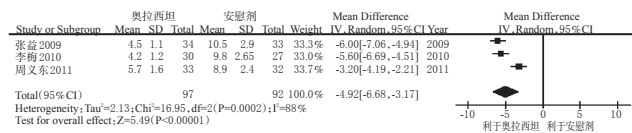


图4 两组患者NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS scores in 2 groups

2.4.5 不良反应 4项研究报道了奥拉西坦对比安慰剂治疗VD的不良反应发生情况<sup>[14-16,18]</sup>, 各研究所报道的不良反应以头晕、上腹部不适、纳差等轻微症状为主, 且血常规等实验室检

查结果表明治疗前、后无显著变化。各研究间无统计学异质性 ( $P=0.96, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分析, 详见图5。Meta分析结果表明, 两组不良反应发生率相似, 差异无统计学意义 [RR = 1.89, 95% CI (0.93, 3.87),  $P=0.08$ ]。

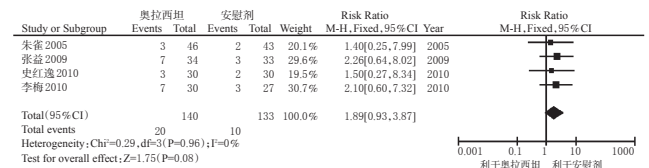


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse drug reactions in 2 groups

2.5 奥拉西坦 vs. 其他干预措施的Meta分析结果

奥拉西坦 vs. 其他干预措施的Meta分析结果详见表3。

表3 不同干预措施的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of different interventions in 2 groups

干预措施	结局指标	纳入研究数	患者例数	统计学异质性	效应模型	结果
奥拉西坦 vs. 吡拉西坦	MMSE评分	4	357	$I^2=91\%, P<0.01$	随机	MD=2.40, 95% CI (0.57, 4.22), $P=0.01$
	HDS评分	1	98		固定	MD=-2.30, 95% CI (1.61, 2.99), $P<0.01$
	ADR	3	197	$I^2=0, P<0.01$	固定	RR=-0.97, 95% CI (0.27, 3.53), $P=0.96$
奥拉西坦 vs. 茴拉西坦	MMSE评分	2	169	$I^2=55\%, P<0.01$	随机	MD=4.05, 95% CI (1.79, 6.30), $P<0.01$
	ADL评分	2	169	$I^2=0\%, P<0.01$	固定	MD=-4.87, 95% CI (-6.69, -3.06), $P<0.01$
	NIHSS评分	1	96		固定	MD=-6.00, 95% CI (-6.86, -5.14), $P<0.01$
	ADR	2	169	$I^2=52\%, P<0.01$	随机	RR=0.96, 95% CI (0.04, 20.86), $P=0.98$
奥拉西坦 vs. 胞二磷胆碱	MMSE评分	2	176	$I^2=87\%, P<0.01$	随机	MD=-3.51, 95% CI (1.34, 5.69), $P<0.01$
	ADL评分	1	80		固定	MD=-4.20, 95% CI (-9.03, 0.63), $P=0.09$
奥拉西坦 vs. 尼莫地平	MMSE评分	1	86		固定	MD=-3.05, 95% CI (1.77, 4.33), $P<0.01$
奥拉西坦 vs. 多奈哌齐	MMSE评分	1	56		固定	MD=-0.30, 95% CI (-3.06, 2.46), $P=0.83$

2.5.1 奥拉西坦 vs. 吡拉西坦 4项研究比较了奥拉西坦与吡拉西坦治疗VD的疗效<sup>[10-11,20,24]</sup>。其中, 4项研究报道了奥拉西坦对比吡拉西坦治疗VD的MMSE评分<sup>[10-11,20,24]</sup>, 各研究间有统计学异质性 ( $P<0.01, I^2=91\%$ ), 采用随机效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明, 奥拉西坦对VD患者的智力精神水平的改善作用优于吡拉西坦, 两组比较差异有统计学意义 [MD = 2.40, 95% CI (0.57, 4.22),  $P=0.01$ ]。岳亚敏等<sup>[24]</sup>的研究报道了HDS评分, 其结果发现奥拉西坦对HDS评分的改善优于吡拉西坦, 两组比较差异有统计学意义 [MD = -2.30, 95% CI (1.61, 2.99),  $P<0.01$ ]。3项研究报道了不良反应的情况, 且不良反应以头晕、胃腹部不适为主<sup>[10,20,24]</sup>。Meta分析结果表明, 奥拉西坦与吡拉西坦的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [RR = -0.97, 95% CI (0.27, 3.53),  $P=0.96$ ]。

2.5.2 奥拉西坦 vs. 茴拉西坦 2项研究报道了口服奥拉西坦对比茴拉西坦治疗VD的疗效<sup>[12,23]</sup>, 且均报道了MMSE评分<sup>[12,23]</sup>, 各研究间有统计学异质性 ( $P=0.14, I^2=55\%$ ), 采用随机效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明, 奥拉西坦对VD患者的智力精神水平的改善作用优于茴拉西坦, 两组比较差异有统计学意义 [MD = 4.05, 95% CI (1.79, 6.30),  $P<0.01$ ]。2项研究也均报道了ADL评分<sup>[12,23]</sup>, 各研究无统计学异质性 ( $P<0.01, I^2=0$ ), 采用固定效应模型分析。Meta分析结果表明, 奥拉西坦对VD患者ADL评分的改善优于茴拉西坦, 两组比较差异有统计学意义 [MD = -4.87, 95% CI (-6.69, -3.06),  $P<0.01$ ]。关坚红等<sup>[23]</sup>报道了两组患者的NIHSS评分, 结果发现两组NIHSS评分比较, 差异有统计学意义 [MD = -6.00, 95% CI (-6.86, -5.14),  $P<0.01$ ], 提示奥拉西坦改善VD患者

的NIHSS评分作用优于茴拉西坦。2项研究均报道了不良反应的发生情况, 主要是轻微的消化道症状, 血尿便常规, 肝、肾功能等; 实验室检查结果表明治疗前、后均无显著差异<sup>[12,23]</sup>。Meta分析结果表明, 奥拉西坦组与茴拉西坦组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [RR = 0.96, 95% CI (0.04, 20.86),  $P=0.98$ ]。

2.5.3 奥拉西坦 vs. 胞二磷胆碱 2项研究报道了奥拉西坦对比胞二磷胆碱治疗VD的疗效<sup>[17,19]</sup>, 且均报道了MMSE的评分, 各研究无统计学异质性 ( $I^2=0, P<0.01$ ), 采用固定效应模型分析。Meta分析结果发现, 奥拉西坦对MMSE评分的改善优于胞二磷胆碱组 [MD = -3.51, 95% CI (1.34, 5.69),  $P<0.01$ ]。李爱静等<sup>[9]</sup>报道了ADL的评分, 结果发现奥拉西坦对ADL评分的改善优于胞二磷胆碱<sup>[19]</sup>; 该研究还报道了奥拉西坦对比胞二磷胆碱治疗VD的不良反应发生情况, 结果两组均未见明显不良反应发生。

2.5.4 奥拉西坦 vs. 尼莫地平 1项研究报道了奥拉西坦对比尼莫地平治疗VD的疗效, 结果发现奥拉西坦对VD患者的总体有效率及MMSE评分改善作用均优于尼莫地平, 两组比较差异有统计学意义<sup>[13]</sup>。

2.5.5 奥拉西坦 vs. 多奈哌齐 1项研究报道了奥拉西坦对比多奈哌齐治疗VD的疗效及安全性, 结果发现奥拉西坦与多奈哌齐均能显著改善VD患者的智力状态和记忆力, 两组比较差异无统计学意义 [MD = -0.30, 95% CI (-3.06, 2.46),  $P=0.83$ ], 且安全性均较好<sup>[22]</sup>。

### 3 讨论

目前, 对VD的治疗主要是针对原发性脑血管病和脑功能

的恢复。2011年,美国心脏学会/美国卒中学会(AHA/ASA)在《卒中》(Stroke)杂志上联合发表的科学声明中提到,多奈哌齐有助于改善VD患者的认知功能,加兰他敏对混合型阿尔茨海默病患者或VD患者有益,但利伐斯的明和美金刚对VD患者的益处尚不明确,且已有这些药物相关的系统评价发表<sup>[25]</sup>。而一些其他促进脑功能恢复的药物,如胞磷胆碱、尼莫地平、吡拉西坦、奥拉西坦等药物虽有较多的临床试验,但至今为止尚无有力数据支持。因此,本研究采用循证医学的方法来评价奥拉西坦对比其他药物治疗VD的疗效及安全性,具有一定的临床意义。

奥拉西坦是1974年由意大利史克比切姆公司首次合成,其化学名称为4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,该药属益智药,对改善患者的记忆障碍效果明显,具有激活、保护和修复神经细胞,同时保护缺氧的大脑、改善思维、提高记忆力、增强学习能力的作用<sup>[26]</sup>。本研究结果发现,奥拉西坦改善VD患者的智力精神水平(MMSE评分)、痴呆水平(CDR评分)、神经功能(NIHSS评分)的作用均优于安慰剂,且其安全性亦较好。纳入研究中虽有报道奥拉西坦致不良反应主要有头昏、上腹不适、纳差等,但各研究中试验组与对照组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义。另外,奥拉西坦对比吡拉西坦或茴拉西坦或胞二磷胆碱或尼莫地平的安全性均较好,所有研究均未报道有严重不良反应发生。

本研究检索了三大英文数据库和四大中文数据库,结果检索到的文献只有322篇,最终纳入的有15篇,且都为中文研究,无符合纳入/排除标准的英文文献。国内的研究报道除了奥拉西坦单药治疗VD外,还有报道奥拉西坦联合高压氧或尼莫地平或单唾液酸四己糖神经节苷脂钠或其他中药治疗VD。但是,本研究只评价了奥拉西坦单药对比其他药物治疗VD的有效性和安全性,并未评价联合用药的情况,因此本研究结果的应用范围存在一定的局限性。

本研究纳入的试验均没有描述分配隐藏的具体方案,且仅有2项试验描述了具体的随机方法。这些因素均可能导致选择试验结果的各种偏倚等。因此,建议在以后的试验报道中应该对具体随机方法、盲法、分配隐藏等试验设计内容进行详细描述。如表1所示,纳入的试验采用的VD的诊断标准也不完全相同,这也可能导致研究结果存在一定的偏移。

综上所述,奥拉西坦治疗VD疗效与安全性较好,但鉴于纳入研究的质量欠佳,本研究结果还需谨慎对待。期待更多高质量、大样本的RCT对本研究结果进行更新。

## 参考文献

[1] Bousser MG, Chabriat H. Vascular dementia[J]. *Bull Acad Natl Med*, 2012, 196(2):409.

[2] Raffaitin C, Gin H, Empana JP. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1):169.

[3] 曲艳吉,卓琳,王华丽,等.1980—2011年中国社区55岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的Meta分析[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(7):533.

[4] Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28(2):459.

[5] Pepeu G, Spignoli G. Nootropic drugs and brain cholinergic mechanisms[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989, 13 Suppl:S77.

[6] Gabryel B, Trzeciak HI, Pudelko A, et al. Influence of piracetam and oxiracetam on the content of high-energy phosphates and morphometry of astrocytes in vitro[J]. *Pol J Pharmacol*, 1999, 51(6):485.

[7] 王体强,徐南.新型益智药奥拉西坦的药物与临床进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2002, 24(2):145.

[8] Hoggins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for systematic Reviews of Interventions* Version 5.1[EB/OL]. [2013-06-01]. <http://www.CochraneHandbook.org>.

[9] 钟涛.奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2007, 7(6):18.

[10] 海力比努尔.奥拉西坦与吡拉西坦治疗血管性痴呆的随机双盲对照研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22(11):647.

[11] 潘华舫.奥拉西坦治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(15):2053.

[12] 段红莉,苗树均,张秀敏.奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床疗效观察[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(6):437.

[13] 于文亚,郭金玲,赵立新.奥拉西坦治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *中国综合临床*, 2008, 24(10):1047.

[14] 张益.奥拉西坦治疗血管性痴呆34例[J]. *中国药业*, 2009, 18(11):64.

[15] 李梅,尹帅领,卜淑芳.奥拉西坦胶囊治疗血管性痴呆疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(7):87.

[16] 史红逸.奥拉西坦治疗血管性痴呆疗效分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(12):2863.

[17] 王爱群.奥拉西坦治疗血管性痴呆疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(3):123.

[18] 朱雀,蔡云红.奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究[J]. *激光杂志*, 2005, 26(2):97.

[19] 李爱静.丁苯酞软胶囊联合奥拉西坦注射液治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2011, 19(4):258.

[20] 陆尤.奥拉西坦治疗血管性痴呆80例临床疗效观察[J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(2):264.

[21] 周义东.奥拉西坦胶囊治疗血管性痴呆的疗效分析[J]. *中外医学研究*, 2011, 9(30):36.

[22] 黄永宏,杨改云.奥拉西坦与多奈哌齐治疗老年血管性痴呆对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2012, 18(3):217.

[23] 关坚红,余仲苟,周磊乐.奥拉西坦与茴拉西坦治疗血管性痴呆疗效对比性研究[J]. *中国卫生产业*, 2013, 10(3):14.

[24] 岳亚敏,朱艳玲,张艳华.奥拉西坦与吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床对比分析[J]. *临床医学*, 2013, 33(2):52.

[25] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2672.

[26] 王淑贞,迟兆富,郭洪志,等.奥拉西坦治疗脑器质性综合征随机双盲对照多中心研究[J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(15):1194.

(收稿日期:2013-08-04 修回日期:2013-10-26)