

· 论著 ·

# 美金刚治疗阿尔茨海默病精神行为症状疗效及安全性的系统评价

陈亮 陈洁 金戈 李鑫 杨涌涛 李兴贵 展群岭

400062 重庆市第五人民医院神经内科(陈亮、金戈、李鑫、杨涌涛、李兴贵、展群岭), 医务科(陈洁)

通信作者: 展群岭, Email: aczhan@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.002

**【摘要】目的** 系统评价美金刚治疗阿尔茨海默病(AD)精神行为症状(BPSD)的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 Medline、Embase、Cochrane Library(CENTRAL)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中文科技期刊数据库(VIP)和中国期刊全文数据库(CNKI), 收集有关美金刚治疗 AD 的 BPSD 的随机对照试验(RCTs), 检索时限为建库至 2018 年 2 月。由两位评价者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 项 RCTs, 包括 3 982 例患者。研究组采用美金刚治疗, 对照组采用安慰剂治疗。Meta 分析结果表明, 美金刚能改善 AD 患者神经精神量表(NPI)评分( $SMD=-0.11$ ,  $95\%CI=-0.17 \sim -0.04$ ,  $P=0.001$ )。两组治疗后脱落例数和不良事件差异无统计学意义; 两组嗜睡、血压升高、体重增加的发生率差异有统计学意义。**结论** 美金刚能够改善 AD 患者 BPSD, 具有较好安全性, 但注意嗜睡、血压升高、体重增加的不良事件。受纳入研究的数量和质量限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 美金刚; 精神行为症状; 系统评价

**基金项目:** 重庆市卫计委 2015 年医学科研项目面上项目(2015MSXM108)

**Efficacy and safety of memantine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer disease: a systematic review** Chen Liang, Chen Jie, Jin Ge, Li Xin, Yang Yongtao, Li Xinggui, Zhan Qunling

Neurology Department, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China(Chen L, Jin G, Li X, Yang YT, Li XG, Zhan QL); Medical Department, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China(Chen J)

Corresponding author: Zhan Qunling, Email: aczhan@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of memantine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer disease (AD). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on methadone for AD in BPSD were collected and retrieved from the databases of Medline, Embase, Cochrane Library (CENTRAL), CBMdisc, VIP and CNKI until February 2018. Two researchers independently screened literature, extracted data and evaluated the quality of the included studies. Then, Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 12 RCTs were included, involving 3 982 patients. Patients in study group were treated with memantine and patients in contrd group were treated with placebo. Meta-analysis showed that memantine can improve the Neuropsychiatric Inventory (NPI) score of AD patients ( $SMD=-0.11$ ,  $95\%CI=-0.17- -0.04$ ,  $P=0.001$ ). There was no statistical difference between the two groups in the number of withdrawn and adverse events after treatment. The differences in the incidence of somnolence, hypertension and weight increased between the two groups were statistically significant. **Conclusions** Memantine can improve BPSD in AD patients, with good safety. However attention should be paid to the adverse events, including somnolence, hypertension and weight increased. Due to the limitation of quantity and quality of the included studies, the above conclusions are still needed to be verified with more high quality studies.

**【Key words】** Alzheimer disease; Memantine; Behavioral and psychological symptoms; Systematic review

**Fund program:** Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission Research Project (General) (2015MSXM108)

行为和精神症状是阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)常见的临床症状,包括精神病性症状、情感症状和行为性格异常。1996年国际老年精神病学会将此定义为痴呆精神行为症状(behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD)。AD患者的BPSD总体发生率高达89%<sup>[1]</sup>。BPSD是导致AD患者住院的主要因素,也是患者急诊就诊的重要原因。BPSD可增加AD患者认知功能下降的风险,降低其生活质量,并增加护理AD患者的社会和经济负担<sup>[2]</sup>。目前针对轻度的BPSD采用非药物治疗,但是疗效较弱,针对严重的BPSD临床上主要采用抗精神药物进行治疗<sup>[3]</sup>;但是抗精神病性药物可能增加AD患者锥体外系症状以及脑血管事件的发生率,并增加死亡率<sup>[4]</sup>。

美金刚是一种中度亲和力的、非竞争性的、强电压依赖性的N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂。美金刚能够改善AD患者的认知功能已经得到证明<sup>[5]</sup>;然而,美金刚对BPSD的疗效存在着一定的争议<sup>[6]</sup>。本研究通过Meta的方法系统评价美金刚治疗AD患者BPSD的疗效和安全性,为临床治疗BPSD提供新的证据。

## 资料与方法

1. 资料来源: (1) 文献类型: 为平行随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。 (2) 研究对象: 纳入标准: ① AD诊断符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所和AD及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)很可能AD和(或)精神疾病诊断与统计手册第四版(DSM-IV)阿尔茨海默病诊断标准; ② Hachinski缺血量表 $\leq 4$ 分。排除标准: ① 诊断为很可能AD之外的任何精神疾病和神经疾病; ② 合并严重肺部、胃肠、肝肾以及心脑血管疾病; ③ 存在维生素B<sub>12</sub>或叶酸不足; ④ 存在维生素B<sub>12</sub>或叶酸不足; ⑤ 出现妄想和谵妄状态的患者。 (3) 干预措施: 研究组为美金刚,可联合使用胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEI),对照组为安慰剂对照,可联合使用ChEI。(4) 结局指标: ① 主要结局指标: 神经精神量表(Neuropsychiatric Inventory, NPI)评分; ② 其他结局指标: 脱落例数,不良事件。

2. 检索策略: 根据Cochrane协作网制定的RCT检索策略,以“痴呆”“阿尔茨海默病”“行为症状”“精神症状”“美金刚”“dementia”“Alzheimer”“behavioural disturbance”“psychological symptom”“memantine”为检索词,采用主题词检索和自由词检索,计算机检索Medline、Embase、Cochrane Library(CENTRAL)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中文科技期刊数据

库(VIP)和中国期刊全文数据库(CNKI)。检索时间为建库至2018年2月,纳入文献语种限定为中文和英文。

3. 文献筛选、资料提取以及质量评价: 由2名评价员独立进行文献筛选和资料提取,然后交叉核对结果,如有分歧则通过讨论决定或由第3位研究者协助解决。资料提取内容包括: 研究作者、研究发表时间、发表国家、研究类型、纳入样本的基本信息(年龄、性别等),研究组和对照组的干预措施,干预时间,NPI评分,脱落例数,不良事件等。采用改良Jadad量表<sup>[7]</sup>对纳入文献进行质量评价,主要评估内容包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出,评分1~3分为低质量,评分4~7分为高质量,如有分歧则通过讨论决定或由第3位研究者协助解决。

4. 偏倚风险评价: 采用Cochrane协作网推荐的系统评价员手册对纳入研究进行偏倚风险检测,主要包括: 随机序列的产生; 隐蔽分组; 对研究对象及干预实施者采取盲法; 对结果测评者采取盲法; 对结局指标数据的完整性(失访情况)报告偏倚; 选择性报告研究结果的可能性; 其他方面的偏倚(基线可比性等)。偏倚风险程度分为低偏倚风险、高偏倚风险及风险程度不明(文献未提供足以进行分析的信息)。

5. 统计学方法: 采用RevMan 5.3软件进行统计分析,计量资料用标准化均数差(standard mean difference, SMD)进行分析,计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR)进行分析。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究之间的异质性,同时结合 $I^2$ 定量判断异质性的程度大小, $I^2 < 50%$ ,考虑存在异质性小, $I^2 \geq 50%$ 提示异质性程度高。若各研究异质性小,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究间存在中等程度以上异质性,则采用随机效应模型进行Meta分析,并分析异质性来源,必要时采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理。Meta分析的检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。

## 结 果

(一) 检索流程及结果: 见图1。共检索出282篇文献,经过逐层筛选后,共纳入12项RCTs。

(二) 纳入研究的基本特征及质量评价: 见表1。共纳入12项RCTs,共3982例患者,研究组2079例,对照组1903例;其中3项研究<sup>[6, 8-9]</sup>的研究对象为轻中度AD,9项研究<sup>[10-18]</sup>的研究对象为中重度AD;1项研究<sup>[11]</sup>使用美金刚剂量为28 mg/d,其他研究<sup>[6, 8-10, 12-18]</sup>使用美金刚剂量为4×5 mg/d;5项研究<sup>[6, 9, 11-12, 16]</sup>的研究组和对照组均联合ChEI,7项研究<sup>[8, 10, 13-15, 17-18]</sup>未使用ChEI;纳入研究治疗时间为12~208周;11项研究<sup>[6, 8-17]</sup>的改良Jadad评分 $\geq 6$ 分,1项研究<sup>[18]</sup>的改良Jadad评分=3分。

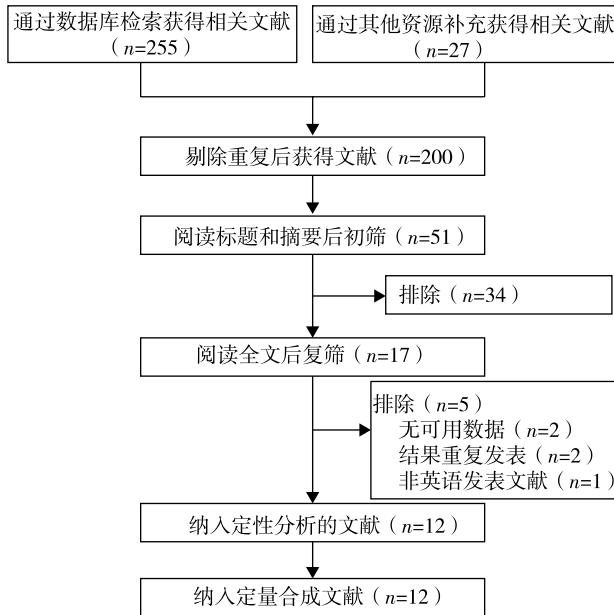


图1 文献筛选流程以及结果

(三) 偏倚风险检测: 见图2。纳入的12项研究, 均报道了使用随机分配; 9项研究<sup>[6, 10-17]</sup>采用了隐蔽分组, 其他研究<sup>[8-9, 18]</sup>没有报道隐蔽分组情况; 所有研究均使用了盲法, 均对结局数据的完整性进行

说明, 均没有出现选择性报道情况, 且病例入组时基线水平基本一致。

(四) Meta 分析结果

1. NPI评分变化: 见图3、4。共纳入12个研究<sup>[6, 8-18]</sup>, 异质性检验  $I^2=48\%$ ,  $P=0.03$ , 纳入研究异质性小, 采用固定效应模型进行分析, Meta 分析结果提示: 研究组治疗后的NPI评分降低程度高于对照组, 差异有统计学意义( $SMD=-0.11$ ,  $95\%CI=-0.17 \sim -0.04$ ,  $P=0.001$ )。同时采用随机效应模型进行敏感性分析, 合并效应量( $SMD=-0.11$ ,  $95\%CI=-0.21 \sim -0.02$ ,  $P=0.02$ )与之前结果一致, 提示分析结果稳健。

由于各纳入研究的效应量分布在无效线两侧, 因此按照AD的严重程度以及是否合用ChEI将纳入研究分为4个亚组, 并进行亚组分析。亚组分析异质性分析检验  $I^2=61.4\%$ ,  $P=0.05$ , 采用随机效应模型进行亚组分析: (1) 轻中度AD不合并使用ChEI: 纳入1项研究<sup>[8]</sup>, Meta 分析结果提示, 两组治疗后NPI变化差异无统计学意义( $SMD=0.11$ ,  $95\%CI=-0.11 \sim 0.32$ ,  $P=0.33$ ); (2) 轻中度AD合并使用ChEI: 纳入2项研究<sup>[6, 9]</sup>, Meta 分析结果提示, 两组治疗后NPI变化差异无统计学意义( $SMD=0.01$ ,  $95\%CI=-0.14 \sim 0.16$ ,  $P=0.88$ ); (3) 中重度AD不合并使用

表1 纳入研究的基本特征以及质量评价

第一作者 (年份)	国家	诊断	严重 程度	研究组			对照组			是否联 合ChEI	治疗 时间(周)	结局 指标	Jadad改 良评分		
				例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	MMSE (分, $\bar{x} \pm s$ )	干预措施	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )					MMSE (分, $\bar{x} \pm s$ )	干预 措施
Porsteinsson (2008) <sup>[6]</sup>	美国	很可能 AD	轻中度	217	749 ± 7.64	16.7 ± 3.68	美金刚 4 × 5mg/d	216	760 ± 8.43	17.0 ± 3.63	安慰剂	是	24	①②③	7
Bakchine (2007) <sup>[8]</sup>	法国	很可能 AD	轻中度	318	740 ± 7.4	18.6 ± 3.3	美金刚 4 × 5mg/d	152	733 ± 6.9	18.9 ± 3.2	安慰剂	否	24	①②③	6
Dysken (2014) <sup>[9]</sup>	美国	很可能 AD	轻中度	155	788 ± 7.2	20.8 ± 3.8	美金刚 4 × 5mg/d	152	794 ± 7.0	20.8 ± 3.8	安慰剂	是	208	①②③	6
Fox (2012) <sup>[10]</sup>	英国	很可能 AD	中重度	72	849 ± 6.7	7.3 ± 6.2	美金刚 4 × 5mg/d	77	844 ± 6.6	7.3 ± 6.4	安慰剂	否	12	①②③	7
Grossberg (2013) <sup>[11]</sup>	美国	很可能 AD	中重度	341	762 ± 8.4	10.9 ± 2.9	美金刚缓 释剂28mg/d	335	768 ± 7.8	10.6 ± 2.9	安慰剂	是	24	①②③	7
Herrmann (2013) <sup>[12]</sup>	加拿大	很可能 AD	中重度	182	74.7 ± 7.9	11.9 ± 3.1	美金刚 4 × 5mg/d	187	75.1 ± 6.9	11.8 ± 2.9	安慰剂	是	24	①②③	7
Howard (2012) <sup>[13]</sup>	英国	很可能 AD	中重度	76	76.2 ± 8.9	9.2 ± 2.5	美金刚 4 × 5mg/d	73	77.7 ± 8.0	9.1 ± 2.4	安慰剂	否	52	①②③	7
Peskind (2006) <sup>[14]</sup>	美国	很可能 AD	中重度	201	78.0 ± 7.3	17.4 ± 3.7	美金刚 4 × 5mg/d	201	77.0 ± 8.2	17.2 ± 3.4	安慰剂	否	24	①②③	7
Reisberg (2003) <sup>[15]</sup>	美国	很可能 AD	中重度	126	75.9 ± 8.4	7.8 ± 3.7	美金刚 4 × 5mg/d	126	76.4 ± 7.6	8.1 ± 3.6	安慰剂	否	28	①②③	7
Tariot (2004) <sup>[16]</sup>	美国	很可能 AD	中重度	202	75.5 ± 8.45	9.9 ± 3.13	美金刚 4 × 5mg/d	201	75.5 ± 8.73	10.2 ± 2.98	安慰剂	是	24	①②③	7
Van Dyck (2007) <sup>[17]</sup>	美国	很可能 AD	中重度	178	78.1 ± 8.2	10.0 ± 2.8	美金刚 4 × 5mg/d	172	78.3 ± 7.3	10.3 ± 3.1	安慰剂	否	24	①②③	6
Wang (2013) <sup>[18]</sup>	中国	很可能 AD	中重度	11	65.7 ± 12.5	14.1 ± 4.6	美金刚 4 × 5mg/d	11	64.7 ± 11.5	10.1 ± 6.1	安慰剂	否	24	①②	3

注: MMSE 简易精神状态量表; ChEI 胆碱酯酶抑制剂; ① NPI 评分; ② 脱落例数; ③ 不良事件

ChEI: 纳入6项研究<sup>[10, 13-15, 17-18]</sup>, Meta分析结果提示, 研究组治疗后的NPI评分降低程度高于对照组, 差异有统计学意义( $SMD=-0.19, 95\%CI=-0.32 \sim -0.07, P=0.003$ ); (4) 中重度AD合并使用ChEI: 纳入3项研究<sup>[11-12, 16]</sup>, Meta分析结果提示, 两组治疗后NPI变化差异无统计学意义( $SMD=-0.14, 95\%CI=-0.33 \sim 0.05, P=0.15$ )。

2. 脱落例数: 见图5。共纳入12个研究<sup>[6, 8-18]</sup>, 异质性检验 $I^2=30\%, P=0.15$ , 纳入研究之间异质性小, 采用固定效应模型进行分析, Meta分析结果提示, 两组治疗后脱落例数差异无统计学意义( $RR=0.99, 95\%CI=0.87 \sim 1.11, P=0.83$ )。采用随机效应模型进行异质性分析, 合并效应量( $RR=0.99, 95\%CI=0.85 \sim 1.15, P=0.89$ )与之前结果一致, 提示分析结果稳健。

3. 不良事件: (1) 不良事件总数: 见图6。共纳入8个研究<sup>[8, 11-17]</sup>, 异质性检验 $I^2=0, P=0.63$ , 纳入研究之间异质性小, 采用固定效应模型进行分析, Meta分析结果提示, 两组治疗后不良事件总数差异无统计学意义( $RR=1.01, 95\%CI=0.96 \sim 1.05, P=0.82$ )。采用随机效应模型进行敏感性分析, 合并效应量( $RR=1.00, 95\%CI=0.95 \sim 1.05, P=0.85$ )与之前结果一致, 提示分析结果稳健。(2) 主要不良事件: 见表2。共纳入11项研究<sup>[6, 8-17]</sup>, 主要不良事件包括心血管系统(如血压升高、低血压)、消化系统(如恶心、呕吐等)、神经系统(如头晕、步态异常等)、精神症状(如激越、抑郁等)、泌尿系统(如尿路感、尿失禁)、呼吸系统(如类流感样症状、鼻炎)、其他(如体重增加、跌倒、意外伤害等)。其中出现例数最多的不良事件是跌倒(研究组137例, 对照组138例)。

分析两组不良反应异质性分析结果, 报道“体重下降”“头痛”“上呼吸道感染”这3项的各研究异质性较高( $I^2 \geq 50\%$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析; 其余各项均采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 两组嗜睡、血压升高、体重增加的发生率差异有统计学意义。研究组比对照组更容易发生嗜睡( $RR=2.12, 95\%CI=1.48 \sim 3.02, P < 0.001$ )、血压升高( $RR=2.07, 95\%CI=1.19 \sim 3.60, P=0.010$ )、体重增加( $RR=2.27, 95\%CI=1.23 \sim 4.18, P=0.009$ )。其余不良事件的发生率两组比较差异无统计学意义。

(五) 发表偏倚检测: 见图7。用倒漏斗图分析所收集的临床研究资料的分布形态来判断发表偏倚, 根据两组NPI评分变化结果绘制倒漏斗图, 结果发现各点分布不完全对称, 表明存在一定的发表偏倚, 这可能是一些阴性结果未发表所致。

### 讨 论

本研究共纳入12项RCTs, 其中9项RCTs存在偏倚风险低, 3项RCTs的偏倚风险为中度。在本研究中, 采用NPI评分改善程度作为评估BPSD的指标, 结果提示, 美金刚能够改善AD患者的行为和精神症状, 并且两组在脱落例数、不良事件发生例数上没有明显差异。这与Maidment等<sup>[19]</sup>、Matsunaga等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。

为了进一步确定美金刚对不同程度AD患者BPSD的有效性, 我们将纳入研究根据AD的严重程度和是否联合使用ChEI分为4个亚组, 研究结果发现, 中重度AD不联合ChEI组中, 美金刚能够明显改善BPSD症状; 对于中重度AD联合ChEI组, 虽然两组差异无统计学意义, 但是总效应量为 $SMD=$

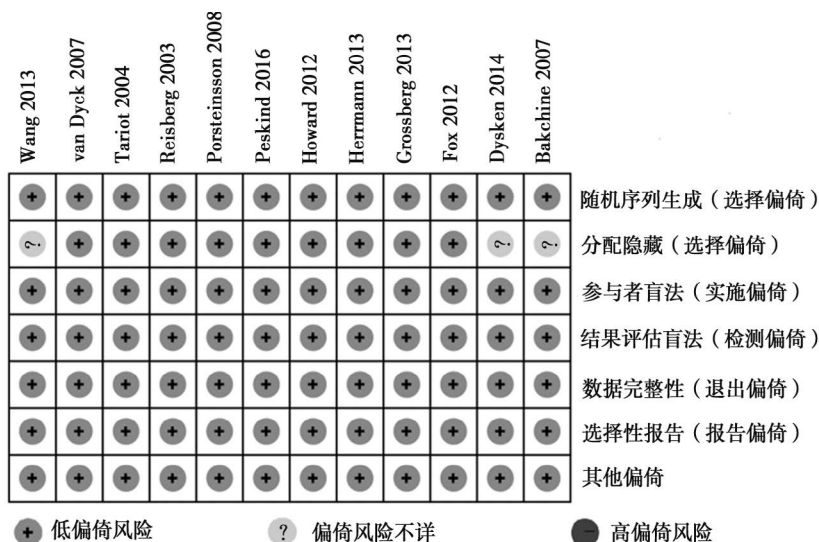


图2 纳入研究的偏倚风险项目判断

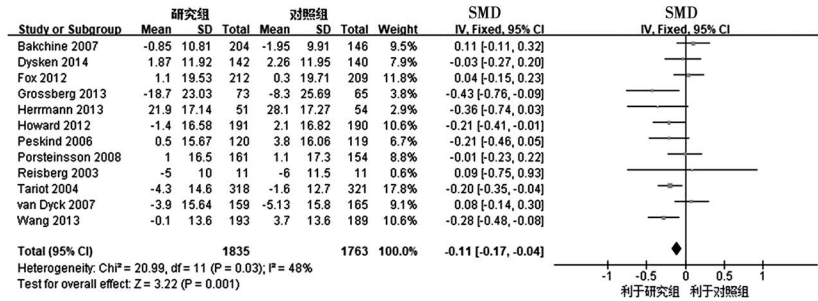


图3 两组患者治疗后NPI评分变化Meta分析

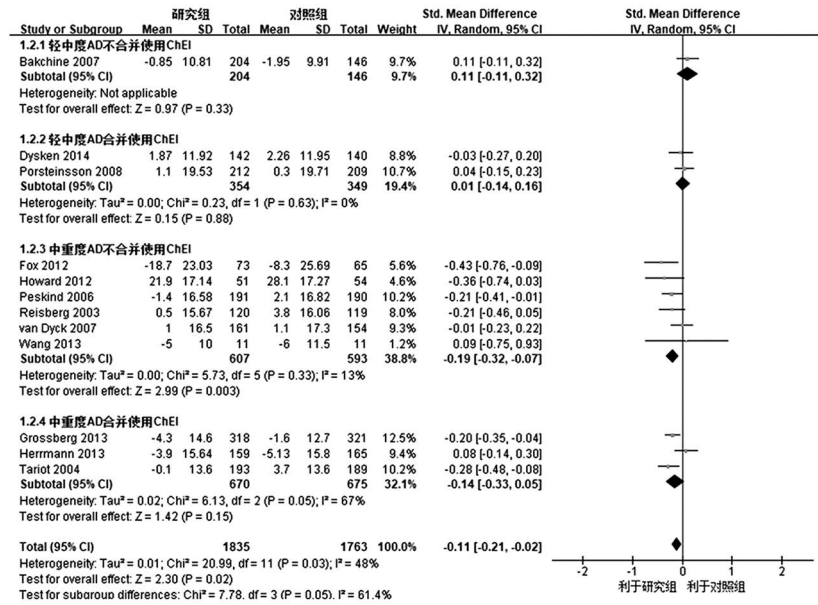


图4 两组患者治疗后NPI评分变化的亚组分析

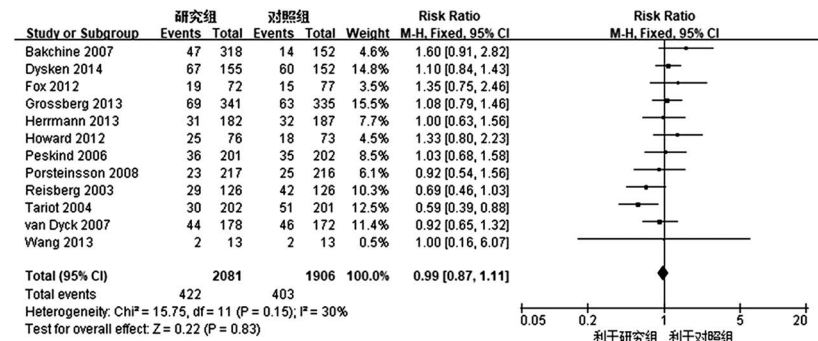


图5 两组患者治疗后脱落例数比较的Meta分析

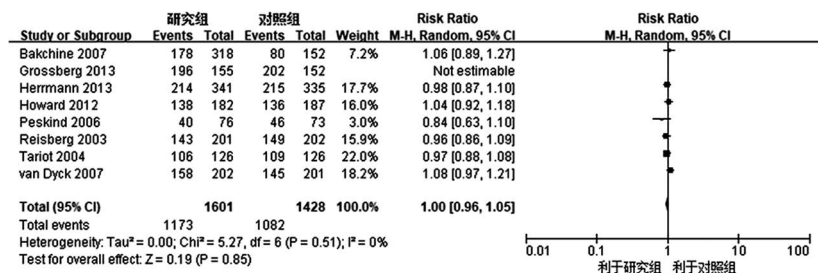


图6 两组患者总不良事件比较的Meta分析

表2 两组患者主要不良事件比较的Meta分析

不良事件	研究个数	不良事件例数/总数		异质性分析		Meta分析模型	Meta分析			
		研究组	对照组	I <sup>2</sup> 值	P值		Z值	P值	RR值	95%CI
血压升高	3	38/736	18/723	0	0.55	固定效应模型	2.59	0.01	2.07	1.19 ~ 3.60
低血压	1	7/341	5/335	-	-	-	0.55	0.58	1.38	0.44 ~ 4.29
腹泻	5	60/1 064	62/1 050	0	0.47	固定效应模型	0.25	0.80	0.96	0.68 ~ 1.35
便秘	3	28/591	23/584	36%	0.21	固定效应模型	0.75	0.46	1.23	0.72 ~ 2.10
呕吐	2	12/413	10/412	0	0.44	固定效应模型	0.49	0.62	1.23	0.54 ~ 2.80
恶心	2	9/523	18/522	0	0.44	固定效应模型	1.70	0.09	0.50	0.23 ~ 1.11
腹痛	1	7/341	2/335	-	-	-	1.55	0.12	3.44	0.72 ~ 16.43
大便失禁	1	4/202	10/201	-	-	-	1.58	0.11	0.40	0.13 ~ 1.25
体重增加	2	32/558	14/551	0	0.39	固定效应模型	2.62	0.01	2.27	1.23 ~ 4.18
体重下降	2	16/523	16/522	79%	0.03	随机效应模型	0.01	0.99	1.01	0.21 ~ 4.93
死亡	5	59/646	55/644	0	0.66	固定效应模型	0.34	0.73	1.06	0.76 ~ 1.48
头晕	7	91/1 529	64/1 355	20%	0.28	固定效应模型	1.53	0.13	1.28	0.93 ~ 1.75
意识模糊	6	76/1 211	60/1 203	20%	0.28	固定效应模型	1.58	0.11	1.29	0.94 ~ 1.77
头痛	6	74/1 312	51/1 139	50%	0.08	随机效应模型	0.98	0.33	1.32	0.76 ~ 2.28
嗜睡	4	71/796	35/801	27%	0.25	固定效应模型	4.14	< 0.01	2.12	1.48 ~ 3.02
步态异常	2	29/289	19/293	0	0.95	固定效应模型	1.63	0.10	1.58	0.91 ~ 2.72
背痛	1	9/341	2/335	-	-	-	1.91	0.06	4.42	0.96 ~ 20.31
跌倒	7	137/1 374	138/1 366	45%	0.09	固定效应模型	0.15	0.88	0.98	0.79 ~ 1.22
意外伤害	4	58/938	51/771	0	0.58	固定效应模型	0.16	0.87	0.97	0.67 ~ 1.40
周围性水肿	2	22/380	16/373	0	0.81	固定效应模型	0.93	0.35	1.35	0.72 ~ 2.52
尿路感染	5	55/923	62/907	46%	0.11	固定效应模型	0.76	0.45	0.87	0.61 ~ 1.24
尿失禁	2	25/328	20/327	0	0.33	固定效应模型	0.77	0.44	1.25	0.71 ~ 2.19
激越	9	124/1 841	148/1 664	38%	0.12	固定效应模型	1.87	0.06	0.81	0.65 ~ 1.01
抑郁	4	38/937	38/925	35%	0.20	固定效应模型	0.05	0.96	0.99	0.64 ~ 1.53
疲倦	2	32/289	27/293	0	0.54	固定效应模型	0.92	0.36	1.24	0.78 ~ 1.96
失眠	3	31/645	35/633	18%	0.30	固定效应模型	0.57	0.57	0.87	0.55 ~ 1.39
焦虑	2	22/519	15/507	0	0.76	固定效应模型	1.09	0.28	1.43	0.75 ~ 2.73
冲动	2	10/417	9/408	26%	0.25	固定效应模型	0.18	0.86	1.08	0.45 ~ 2.64
易激惹	4	9/523	18/522	0	0.44	固定效应模型	1.70	0.09	0.50	0.23 ~ 1.11
幻觉	1	8/72	18/77	-	-	-	1.90	0.06	0.48	0.22 ~ 1.02
类流感症状	5	69/1 139	55/1 126	0	0.96	固定效应模型	1.24	0.22	1.24	0.88 ~ 1.75
上呼吸道感染	4	33/696	37/692	50%	0.11	随机效应模型	0.53	0.60	0.88	0.56 ~ 1.40
鼻炎	2	20/659	17/487	0	0.48	固定效应模型	0.79	0.43	0.77	0.40 ~ 1.48
咳嗽	1	3/341	8/335	-	-	-	1.48	0.14	0.37	0.10 ~ 1.38

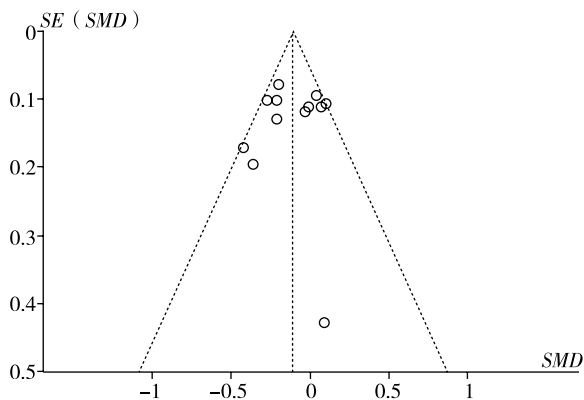


图7 两组治疗后NPI评分变化的Meta分析倒漏斗图

-0.14, 研究组和对照组NPI评分变化合并量为负数, 表明研究组和对照组的BPSD程度均有改善。而对

于轻中度AD患者, 无论是否联合ChEI, 两组NPI分数变化差异均无统计学意义。这说明美金刚对于中重度AD患者的BPSD的疗效更加显著, 与Doody等<sup>[21]</sup>的研究相一致。

同时, 我们还分析了两种治疗过程中脱落例数、不良事件发生的例数。经过研究发现, 两种脱落例数和不良事件发生总数的比较差异无统计学意义。此外, 我们还对主要的不良事件进行了分析, 主要不良事件包括心血管系统(如血压升高)、消化系统(如恶心、呕吐等)、神经系统(如头晕、步态异常等)、精神症状(如激越、抑郁等)、泌尿系统(如尿路感染)、呼吸系统(如类流感样症状)、其他(如体重增加、跌倒、意外伤害等)。通过合并分析后发现, 美金刚组的嗜睡、体重增加、血压升高的发生率高于

对照组。其他发生率超过 5% 的不良事件(如腹泻、死亡、头晕、头痛、步态异常、跌倒、意外伤害、周围性水肿、尿路感染、激越、疲倦、类流感样症状等)差异无统计学意义。值得注意的是,美金刚组的激越、幻觉的不良事件的发生比例低于安慰剂组,这说明美金刚能够减轻激越、幻觉阳性精神症状的发生率;Kishi 等<sup>[22]</sup>也发现,美金刚能够显著改善 AD 患者激越、攻击行为,并且不会加重阴性精神症状。

综上所述,美金刚对 AD 患者的 BPSD 有一定的疗效,可以改善 AD 患者的 NPI 评分,具有较好的安全性和可接受性,但是使用过程中需注意嗜睡、体重改变以及血压的变化。本研究存在一定局限性,纳入研究的主要结局指标为 NPI,对不是或无法提取 NPI 数据的研究没有纳入,存在一定的纳入偏倚;纳入研究的研究时间不一致,纳入研究的时间 12~207 周,可能对结局指标成一定的影响。受纳入研究质量以及数量等限制,上述研究尚需开展更高质量的临床研究来进一步验证。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计为陈亮、李兴贵、展群岭,研究实施、资料收集为陈亮、陈洁、金戈、李鑫、杨涌涛,论文修订为陈亮,审校为展群岭

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease [ J ]. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22(3): 346-372. DOI: 10.1017/S1041610209991505.
- [ 2 ] Maust DT, Kales HC, McCammon RJ, et al. Distress Associated with Dementia-Related Psychosis and Agitation in Relation to Healthcare Utilization and Costs [ J ]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(10): 1074-1082. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.02.025.
- [ 3 ] Tible OP, Riese F, Savaskan E, et al. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia [ J ]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(8): 297-309. DOI: 10.1177/1756285617712979.
- [ 4 ] Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease [ J ]. *N Engl J Med*, 2006, 355(15): 1525-1538. DOI: 10.1056/NEJMoa061240.
- [ 5 ] Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials [ J ]. *Neuro Sci*, 2015, 36(9): 1633-1641. DOI: 10.1007/s10072-015-2221-2.
- [ 6 ] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [ J ]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(1): 83-89.
- [ 7 ] Jadad AR, Moore RA, 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.
- [ 8 ] 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, 11(4): 471-479.
- [ 9 ] Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial [ J ]. *JAMA*, 2014, 311(1): 33-44. DOI: 10.1001/jama.2013.282834.
- [ 10 ] Fox C, Crugel M, Maidment I, et al. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35185. DOI: 10.1371/journal.pone.0035185.
- [ 11 ] Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors [ J ]. *CNS Drugs*, 2013, 27(6): 469-478. DOI: 10.1007/s40263-013-0077-7.
- [ 12 ] Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease [ J ]. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(6): 919-927. DOI: 10.1017/S1041610213000239.
- [ 13 ] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease [ J ]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 893-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1106668.
- [ 14 ] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial [ J ]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(8): 704-715. DOI: 10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83.
- [ 15 ] Reisberg B, Doody R, Stöföler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease [ J ]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1333-1341. DOI: 10.1056/NEJMoa013128.
- [ 16 ] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial [ J ]. *JAMA*, 2004, 291(3): 317-324. DOI: 10.1001/jama.291.3.317.
- [ 17 ] van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, et al. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease [ J ]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2007, 21(2): 136-143. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318065c495.
- [ 18 ] Wang T, Huang Q, Reiman EM, et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial [ J ]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(5): 636-642. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829a876a.
- [ 19 ] Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis [ J ]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(1): 32-38. DOI: 10.1345/aph.1K372.
- [ 20 ] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [ J ]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123289. DOI: 10.1371/journal.pone.0123289.
- [ 21 ] Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, et al. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease [ J ]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(1): 7-17. DOI: 10.1016/j.jalz.2006.10.004.
- [ 22 ] Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis [ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1909-1928. DOI: 10.2147/NDT.S142839.

(收稿日期: 2018-05-24)

(本文编辑: 戚红丹)