

奥拉西坦治疗血管性痴呆的 Meta 分析

曲世为, 曲连悦, 陈希, 张伟, 李霄理, 冯婉玉

(中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 目的 评价奥拉西坦治疗血管性痴呆的疗效和安全性。方法 检索中国知识资源总库、万方数据库、中国科技期刊全文数据库, 手工检索其他的相关文件, 对纳入研究进行方法学质量评价, 并采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 个研究。Meta 分析结果显示, 奥拉西坦在改善患者简易精神状态检查量表 (minimal state examination MMSE)、Barthel 和神经功能缺损量表 (national institutes of health stroke scale NHSS) 评分值方面要优于安慰剂 ($P < 0.05$), 但在以吡拉西坦为对照的研究中, 患者 MMSE Blessed 评分值没有统计学意义 ($P > 0.05$) 提示奥拉西坦的疗效与吡拉西坦相似。在不良反应发生概率方面, 实验组与对照组相似, 并无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论 奥拉西坦治疗血管性痴呆的疗效肯定, 不良反应轻微, 与吡拉西坦相似。但由于纳入研究质量较低, 上述结论需谨慎对待, 期待日后有高质量, 长期, 大样本的试验进一步验证上述结论。

关键词: 奥拉西坦; Meta 分析; 疗效; 安全性; 血管性痴呆

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A

血管性痴呆 (vascular dementia VD) 是发生在脑血管病基础上的以记忆、认知功能缺损为主, 伴有语言、视觉空间技能及情感或人格障碍的获得性智能的持续性损害^[1]。血管性痴呆成为影响中老年人健康和生活质量的常见病、多发病, 并且随着社会老龄化人口的增多, 其发病率日渐增高, 给社会和家庭带来沉重的负担。我国 VD 患者较多, 患病率仅次于阿尔茨海默病。奥拉西坦是一种改善脑代谢及促智药, 它能够激活腺苷酸激酶, 增加合成作用于门冬氨酸的受体, 影响长时程增强的产生, 升高大脑皮质与海马部位乙酰胆碱的浓度, 增加对胆碱摄取的亲和力, 同时促进胆碱代谢, 提高大脑对氧、葡萄糖的利用率^[2], 能提高学习速度, 促进和增强记忆, 对脑功能障碍有一定的治疗作用, 因此可以用于治疗血管性痴呆。虽然临床上应用奥拉西坦治疗痴呆取得了一定疗效, 但目前还缺乏大规模多中心的随机对照试验证实其有效性。故本文作者采用 Meta 分析法对国内应用奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床报告进行合并分析、系统评价, 从而克服单个临床研究在设计、样本量上所受的制约。

1 资料与方法

1.1 资料的选择

通过计算机检索中国知识资源总库、万方数据库、中国科技期刊全文数据库, 并通过文献追溯和网上查询的方法收集国内发表的奥拉西坦治疗血管性痴呆的相关研究, 最后检索日期为 2010 年 10 月 10 日。检索关键词为: 奥拉西坦、血管性痴呆、随机对照。根据纳入和排除标准, 共有 8 篇文献符合要求。

1.2 文献入选标准

a 主要干预措施为奥拉西坦的随机对照试验 (randomized controlled trial RCT); b 根据美国国家神经病与卒中研所—国际神经科学研究会诊断标准明确诊断为 VD 受试者年龄不限、性别不限; c 必须是在公开发行的杂志上发表的文献; d 论文内容为奥拉西坦与其他药物的对照治疗; e 预期获得的结局判定标准明确。

1.3 排除标准

a 存在可能干扰评价过程的其他疾病; b 存在可解释痴呆原因的其他疾病; c 活动性癫痫; d 合并有严重的心、肝、肾、造血系统以及重症糖尿病、精神病患者; e 伴有严重的神经缺损患者, 如各种失语、失认知者。

收稿日期: 2010-10-20

作者简介: 曲世为 (1984-) 男 (汉族) 辽宁沈阳人, 硕士研究生, E-mail: tott@676@sina.com 冯婉玉 (1963-) 女 (汉族) 辽宁沈阳人, 教授, 主要从事临床药理和药物分析研究, Tel: 024-83282155 E-mail: fengwanyu2000@yahoo.com.cn.

1.4 干预措施

治疗组在基础治疗基础上加用奥拉西坦 (在入选的 8 篇研究中, 有 7 篇采用奥拉西坦胶囊, 剂量均为 800 mg tid, 1 篇应用奥拉西坦注射液, 2.0 g qd), 对照组有 6 篇研究采用基础治疗加用安慰剂、2 篇研究采用基础治疗加用吡拉西坦。

1.5 结局指标

主要结局指标: 简易精神状态检查量表 (minimal state examination MMSE), 不良反应; 次要结局指标: 神经功能缺损量表 (national institutes of health stroke scale NIHSS)、Barthel 指数、Blessed 量表等。

1.6 文献质量评价

文献质量评价参考 Jun 等^[3]和 Cochrane 系统评价员手册 5.0.0 版关于 RCT 的质量评价标准进行: a 基线是否一致; b 随机方法是否正确; c 是否采用盲法; d 是否做到分配隐藏; e 是否失防或退出; f 是否采用意向治疗分析 (intention to treat analysis ITT)。所有质量标准均满足者, 发生偏倚的可能性最低, 评为 A 级; 如其中任何一条或多条质量评价标准仅部分满足 (或不清楚), 则该研究存在相应偏倚的可能性为中等, 评为 B 级; 如其中任何一条或多条不满足 (未使用

或不正确), 则该研究存在高度偏倚的可能性, 评为 C 级。

1.7 资料提取

文献检索结果以数据库形式保存; 采用量表方式规范记录 (包括文献质量评价表, 文献信息提取表, 不良反应列表等)。由两名评价员对纳入试验独立进行质量评价和资料提取, 然后交叉核对, 必要时致电原文献作者确定具体实施过程, 如发生分歧通过讨论或由第三位研究者协助解决。

1.8 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0.0 软件进行 Meta 分析。使用 χ^2 检验进行异质性检验 (检验水准为 $\alpha = 0.05$)^[4]。经检验无异质性, 采用固定效应模型进行数据合并分析。如研究间存在异质性, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 纳入研究文献基本信息

初检得到 126 篇相关文献, 通过阅读文题、摘要及全文后, 排除重复文献, 非随机对照试验, 不符合纳入标准的文献等, 最后得到纳入符合标准 RCT 共 8 篇, 纳入研究的基本情况见表 1。

Table 1 Basic information of studies included

Research	Example (T/C)	Intervention		Course of treatment/d	Resultant index
		Treatment group	Control group		
Li Mei 2010	30/27	800 mg bid po	Placebo	84	MMSE Barthel NIHSS Adverse reaction
HAI Li-bin 2003	30/30	800 mg bid po	Piracetam	60	MMSE Blessed Adverse reaction
ZHANG Yi 2009	34/33	800 mg bid po	Placebo	84	MMSE Barthel NIHSS Adverse reaction
PAN Hua-fang 2006	23/20	800 mg bid po	Placebo	84	MMSE Adverse reaction
WANG Ai-qun 2007	48/48	2.0 g qd igvt	Placebo	30	MMSE Adverse reaction
DUAN Hong-li 2008	38/35	800 mg bid po	Placebo	90	MMSE Adverse reaction
SHI Hong-yi 2010	30/30	800 mg bid po	Placebo	84	MMSE Adverse reaction
ZHAO Gui-ping 1997	104/96	800 mg bid po	Piracetam	60	MMSE Blessed Adverse reaction

2.2 方法学质量

纳入的 8 个研究中有 2 篇研究详细描述随机

系列的产生过程, 所有研究均未提到是否做到隐藏分布及采用盲法, 文献 [5-6] 报道了失访情

况,所有研究均未进行意向性分析。所有研究评分见表 2。

Table 2 The risk of bias evaluation results included in the study

Research	Baseline	Random method	Allocation concealment	Blind method	Lost	ITT-analysis	Level
LiMei2010	YES	UC	NO	NO	NO	NO	C
Hailibinuer2003	YES	UC	NO	NO	4	NO	B
Zhang Yi 2009	YES	UC	NO	NO	NO	NO	C
PanHua.fang 2006	YES	UC	NO	NO	NO	NO	C
Wang Ai.qun 2007	YES	UC	NO	NO	NO	NO	C
Duan Hong.li2008	YES	UC	NO	NO	NO	NO	C
ShiHong.yi2010	YES	UC	NO	NO	NO	NO	C
ZhaoGui.Ping 1997	YES	UC	NO	NO	NO	NO	B

Notice YES- Have related reports NO- No relevant reports UC- Not clear

2.3 主要结局指标

2.3.1 MMSE量值结果

所有的研究均报道了 MMSE 的变化值,根据干预措施的不同进行亚组分析,对照组采用安慰剂的 6 篇研究^[7-12]存在异质性 ($P < 0.01$, $I^2 = 85%$) 故采用随机效应模型,结果显示治疗组在改善 MMSE 评分值方面要优于对照组 [MD =

3.24, 95% CI(1.76, 4.73), $P < 0.01$], 而对照组采用吡拉西坦的 2 篇研究^[5-6]无统计学差异 ($P = 0.24$, $I^2 = 28%$) 故采用固定效应模型合并分析,结果显示治疗组与对照组疗效相似,无统计学差异 [MD = 0.29, 95% CI(-0.81, 1.39), $P > 0.05$] (见图 1)。

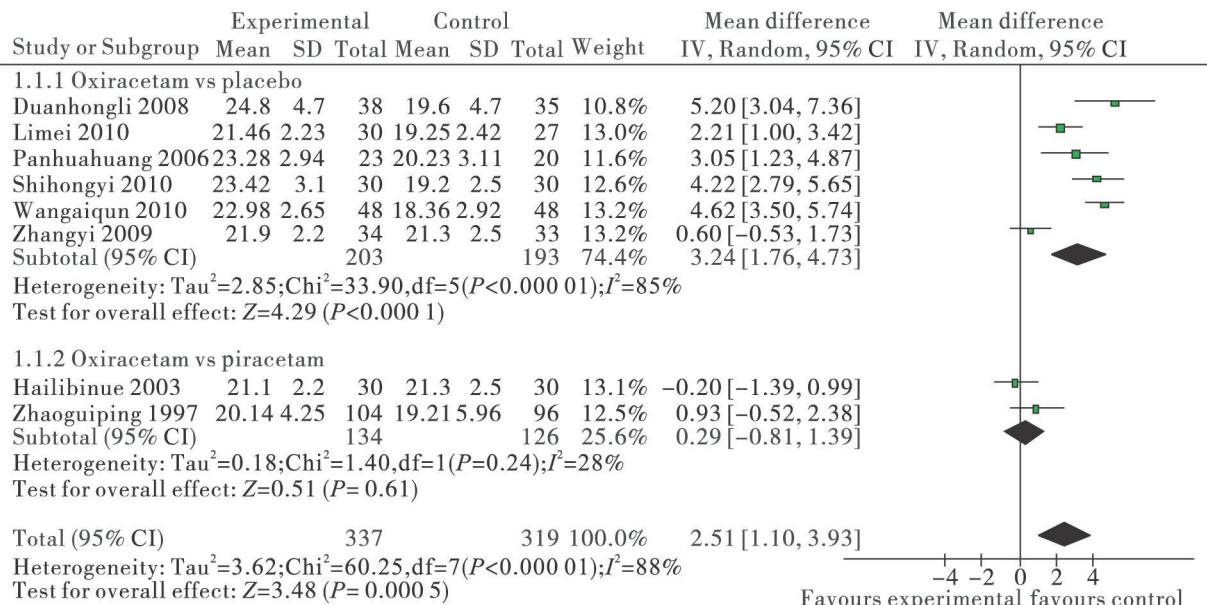


Fig 1 Meta analysis of change in MMSE scores

2.3.2 不良反应

所有的研究均报道了不良反应,这些不良反应包括头晕、恶心、纳差、呕吐等,未发现严重不良反应。各研究间不良反应无统计学差异 ($P = 1.00$, $I^2 = 0%$) 故采用固定效应模型合并分析,Meta分析结果显示结果显示治疗组与对照组不

良反应发生率相似,两组间无统计学意义 [RR = 1.67, 95% CI(0.81, 3.43), $P > 0.05$] (见图 2)。

2.4 次要结局指标

文献[7-8]的作者报道了 Barthel和 NHSS 的变化,作者均采用安慰剂为对照品,研究间无统计学差异 ($P = 0.79$, $I^2 = 0%$)、($P = 0.61$, $I^2 =$

0% 故采用固定效应模型合并分析, 结果显示治疗组在改善 Barthel 和 NHSS 评分值方面要优于对照组。[MD=13.01, 95% CI(7.28, 18.74), P

< 0.01] [MD = - 5.81, 95% CI(- 6.56 - 5.05), P<0.01] (见图 3.4)。

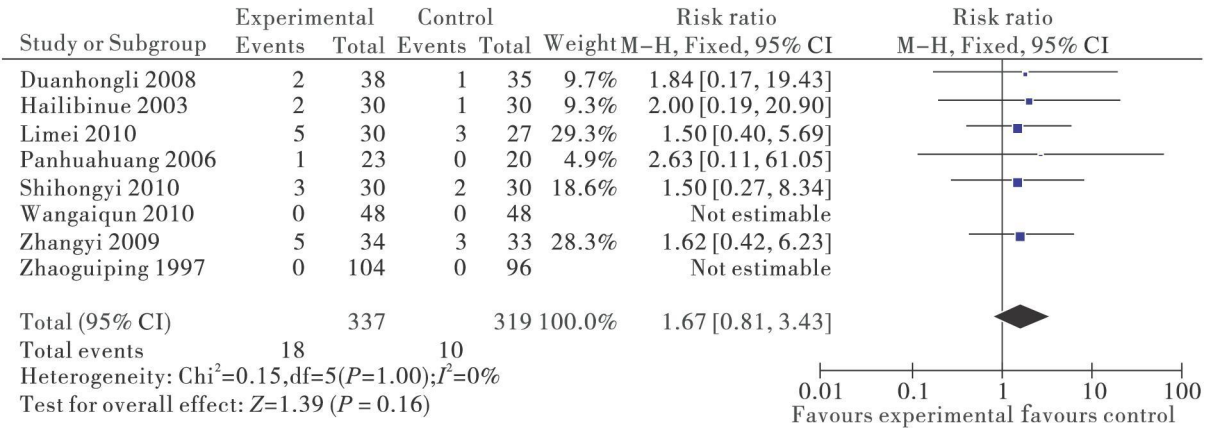


Fig 2 Meta analysis of ADRS

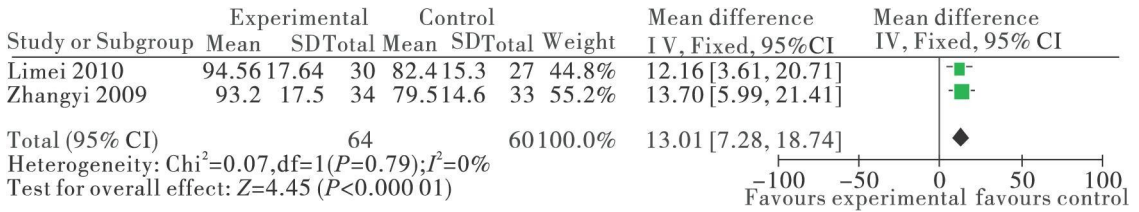


Fig 3 Meta analysis of changes in Barthel

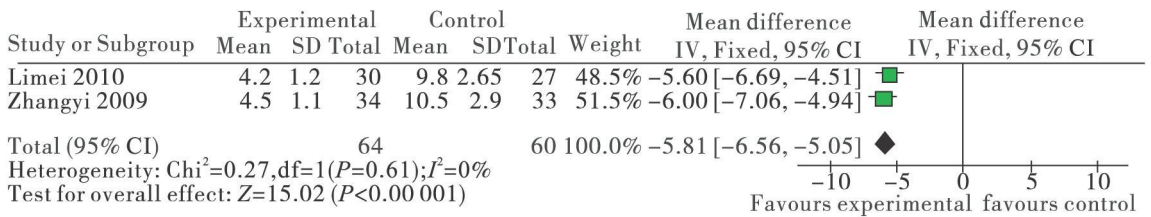


Fig 4 Meta analysis of change in NHSS

文献 [2 12] 报道了 Blessed 的变化, 其研究均采用吡拉西坦为对照品, 研究间无统计学差异 (P=0.29, I²=11%) 故采用固定效应模型合并分

析, 结果显示治疗组在改善 Blessed 评分方面与对照组相似, 并无统计学差异 (见图 5)。[MD=0.06, 95% CI(-0.61, 0.49), P>0.05]。

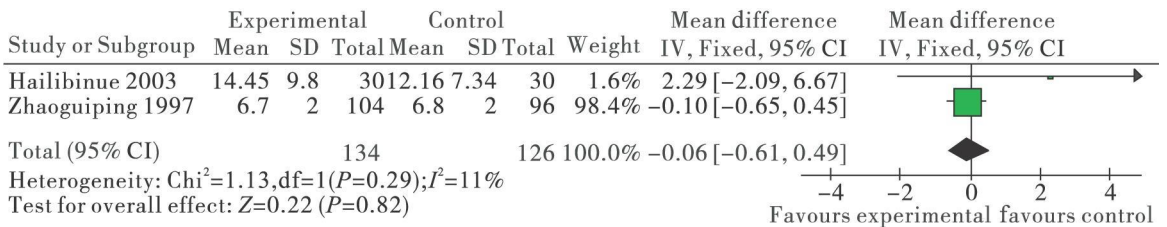


Fig 5 Meta analysis of change in blessed scores

3 讨论

8 个研究比较了奥拉西坦治疗 VD 的疗效和安全性。本研究结果显示: 奥拉西坦在改善患者 MMSE, Barthel 和 NHSS 评分值方面要优于安慰剂, 但在以吡拉西坦为对照的研究, 患者 MMSE

Blessed 评分值没有统计学意义, 提示奥拉西坦的疗效与吡拉西坦相似。在不良反应发生概率方面, 实验组与对照组相似, 并无统计学差异。

由于本次研究为二次评价, 其论证强度受到纳入随机对照试验的质量等因素的影响, 因此本系统评价存在一定的局限性, 根据 Cochrane 推荐

的评价工具的建议,评价 2 个研究^[11-12]的质量为中等,产生偏移的可能性为中度;评价的 6 个研究^[6-11]质量较低,产生偏移的可能性为高度。

综上所述,本研究结果显示:奥拉西坦治疗 VD 的疗效肯定,不良反应轻微,与吡拉西坦相似。但由于纳入研究质量较低,上述结论需谨慎对待,期待日后有高质量,长期,大样本的试验进一步验证上述结论。

参考文献:

- [1] 王新德. 老年人痴呆 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990 160—173
- [2] SIRUB R. Vascular dementia [J]. South Med 2003 96 (4): 3632—366
- [3] JUNIP ALIMAND G EGER M. Assessing the quality of controlled trials [J]. BMJ 2001 323: 42—46
- [4] HIGGINS J P T THOMPSON S G. Quantify heterogeneity in a meta-analysis [J]. Stat Med 2002 21(11): 1539—1558
- [5] 海力比努尔, 王荫华, 赵发国. 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—650
- [6] 赵桂萍, 王荫华, 赵玉宾, 等. 国产奥拉西坦治疗痴呆的临床评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 1997 13 (1): 17—21.
- [7] 李梅, 尹帅颖, 卜淑芳, 等. 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—88
- [8] 张益. 奥拉西坦治疗血管性痴呆 34 例 [J]. 中国药业, 2009 18(11): 64
- [9] 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—5054
- [10] 王爱群. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2010 4(3): 123—124
- [11] 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—438
- [12] 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—2864

Meta analysis of oxiracetam in the treatment of vascular dementia

QU Shiwei, QU Lianyue, CHEN Xi, ZHANG Wei, LIXiaoji, FENG Wan'yu

(The First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract Objective Review the effect and safety of oxiracetam for vascular dementia. Methods CBM, Wanfang Database, CNKI were searched and hand-searched of other relevant researches. Randomized controlled trial (RCT) that included were evaluated and analyzed by the software of Rev Man 5.0.0. Results There were 8 researches included. The results of Meta-analysis showed that oxiracetam was more effective than the placebo about MMSE, Barthel and N HSS ($P > 0.05$), but MMSE, Blessed was not statistically significant ($P > 0.05$) in the controlled study of Piracetam in patients which suggested oxiracetam has the similar efficacy with Piracetam. In terms of the probability of adverse reactions, there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Conclusions Oxiracetam has the positive effect of VD and adverse reactions were mild but similar to Piracetam. However, due to low quality of included researches, these conclusions should be cautious and the look-term tests with high-quality and large samples should be carried out in the future in order to further verify the above conclusions.

Key words oxiracetam; Meta-analysis; effect; safety; vascular dementia