

# 多奈哌齐单用及与美金刚联用治疗中、重度阿尔茨海默病的临床对比研究<sup>A</sup>

张金枝<sup>1\*</sup>, 刘真真<sup>1</sup>, 王丽娟<sup>1</sup>, 张 潇<sup>1</sup>, 李晓佳<sup>2</sup>[1.四川省医学科学院·四川省人民医院(东院)神经内科, 成都 610101; 2.四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 成都 610072]

中图分类号 R741.05;R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0087-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.16

**摘要** 目的:探讨多奈哌齐单用及与美金刚联用治疗中、重度阿尔茨海默病(AD)的临床疗效和安全性。方法:选取2018年3月至2020年3月于四川省医学科学院·四川省人民医院(东院)就诊的100例中、重度AD患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和治疗组,各50例。对照组给予多奈哌齐单药治疗(初始剂量为5 mg/d,睡前服用;4周后剂量改为10 mg/d,睡前服用,服药时间共为6个月)。治疗组患者在对照组治疗基础上联用美金刚治疗(初始剂量为5 mg/d,如无不良反应者每周剂量增加5 mg,直至增加至20 mg/d,服药时间共为6个月)。比较两组患者治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分及治疗有效率和不良反应发生情况。结果:与同组治疗前比较,两组患者治疗后的MoCA、MMSE和ADL评分均显著升高( $P<0.05$ )。治疗后,与对照组比较,治疗组患者MoCA、MMSE、ADL评分和总有效率均显著升高( $P<0.05$ ),而不良反应发生率显著降低( $P<0.05$ )。结论:多奈哌齐联合美金刚相较于多奈哌齐单药治疗中、重度AD具有更好的临床疗效,更有助于改善AD患者的神经功能,且安全性较好。

**关键词** 阿尔茨海默病;多奈哌齐;美金刚;临床疗效;安全性

- [9] 张大勇.哌拉西林钠配舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].医药导报,2001,20(4):262.
- [10] 刘丽华.哌拉西林钠配舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].解放军医药杂志,2003,15(6):433.
- [11] 郑军华.哌拉西林钠致迟发性过敏性休克1例分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(31):7797.
- [12] 朱应武.哌拉西林舒巴坦特殊过敏反应1例[J].哈尔滨医药,2008,15(2):47.
- [13] 周兴其.青霉素类过敏性休克16例抢救及预防[J].中国乡村医药,2012(17):38.
- [14] 崔红霞,侯涛.哌拉西林钠/他唑巴坦钠致过敏性休克死亡1例[J].基层医学论坛,2016,20(27):3830.
- [15] 张清华,辛华雯.注射用哌拉西林/他唑巴坦致过敏性休克1例[J].药物流行病学杂志,2012,21(3):150-151.
- [16] 王子文,刘珺良,朱祖安.对1例使用哌拉西林钠他唑巴坦钠致过敏反应的患者进行诊治的经验总结[J].当代医药论丛,2019,17(10):228.
- [17] 杨国英,赵彬,李晓静.哌拉西林钠引起过敏性休克1例[J].中国药事,2006,20(12):769.
- [18] 张传洲,陈杰,赵俊,等.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致产妇产后过敏性休克1例[J].中国药业,2020,29(11):95-96.
- [19] 向明凤,陈亮,胡大强.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致过敏性休克1例[J].中国药业,2010,19(7):35.
- [20] RANK MA, PARK MA. Anaphylaxis to piperacillin-tazobactam despite a negative penicillin skin test[J]. Allergy, 2007,62(8):964-965.
- [21] JEONG EK, SEUNG HK, JOO HK, et al. A case of piperacillin-induced occupational anaphylaxis: detection of serum IgE to piperacillin-HSA conjugate[J]. J Korean Med Sci, 2011,26(5):682-685.
- [22] 李园,王春红,张艳芝,等.哌拉西林钠/舒巴坦钠致过敏性休克急性心肌梗死1例[J].药物流行病学杂志,2013,22(12):689.
- [23] 张燕芬,胡俊.注射用哌拉西林钠舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].中国医药导刊,2019,21(10):602-604.
- [24] 朱军,冯云.哌拉西林钠舒巴坦钠致过敏性休克抢救1例[J].中国现代医药杂志,2012,14(8):94-95.
- [25] NEUGUT AI, GHATAK AT, MILLER RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology[J]. Arch Intern Med, 2001,161(1):15-21.
- [26] 周法庭,朱晓丹,波顺庆,等.β-内酰胺环和侧链结构诱导青霉素类抗生素过敏的研究进展[J].医学综述,2018,24(3):444-448.
- [27] SIMONS FER, EBISAWA M, SANCHEZ-BORGES M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines[J]. World Allergy Organ, 2015,8(1):193-204.
- [28] SIMONS FE, ARDUSSO LR, BILÒ MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis[J]. World Allergy Organ, 2011,4(2):13-37.

△基金项目:四川省卫生健康委科研项目(No.16PJ427)

\*副主任医师,硕士。研究方向:帕金森综合征及痴呆。E-mail: scsycdzjz@163.com

(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-11-09)

(编辑:刘明伟)

# Comparison of Clinical Efficacy of Donepezil Monotherapy versus Donepezil Combined with Memoriam in the Treatment of Moderate and Severe Alzheimer's Disease

ZHANG Jinzhi<sup>1</sup>, LIU Zhenzhen<sup>1</sup>, WANG Lijuan<sup>1</sup>, ZHANG Xiao<sup>1</sup>, LI Xiaojia<sup>2</sup>[1.Dept. of Neurology, Eastern Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (East Hospital), Chengdu 610101, China; 2. Dept. of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China]

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of donepezil monotherapy versus donepezil combined with memoriam in the treatment of Alzheimer's disease (AD). METHODS: Totally 100 patients with moderate and severe AD who received medical care in Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (East Hospital) from March 2018 to March 2020 were enrolled as study subjects, and then were divided into control group and treatment group randomly. Control group was given donepezil monotherapy treatment (initial dose of 5 mg/d, before bedtime; after 4 weeks, the dose was changed to 10 mg/d before bedtime; the total medication time was 6 months). Treatment group was treated with memantine (initial dose was 5 mg/d, the dose of those without adverse reactions was increased by 5 mg until 20 mg/d, for 6 months) on the basis of the control group, with 50 patients in each group. Montreal cognitive assessment scale (MoCA) score, MMSE score, ADL score, treatment response rate and the occurrence of ADR were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: Compared with same group before treatment, MoCA score, MMSE score and ADL score of the two groups were significantly improved after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, compared with control group, MoCA score, MMSE score, ADL score and total response rate in the treatment group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the incidence of ADR was decreased significantly ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Donepezil combined with memantine has better clinical efficacy than donepezil monotherapy in the treatment of moderate and severe AD, and is helpful to improve the neurological function of AD patients, with good safety.

**KEYWORDS** Alzheimer's disease; Donepezil; Memantine; Clinical efficacy; Safety

阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经认知障碍性疾病,据2014年的数据统计,全球约有5 000多万人患有AD<sup>[1]</sup>。AD患者的护理给社会带来了巨大的负担。据报道,仅2018年全球AD患者的护理费用就达到了1万亿美元<sup>[2]</sup>。因此,寻找有效的治疗方法是当前临床亟需解决的主要问题之一。在AD的早期阶段,通常使用胆碱酯酶抑制剂(ChEIs),例如多奈哌齐、加兰他敏、艾斯能和利斯的明等进行治疗。其中,多奈哌齐是临床上常用的ChEIs,因其具有活性强、选择性高、低剂量起效、毒性小的优势,被广泛应用于中、重度AD的治疗<sup>[3]</sup>。但对于中、重度AD患者,联合疗法在改善患者认知和总体临床状况方面比ChEIs单一疗法效果更显著<sup>[4-5]</sup>。ChEIs和美金刚的联合疗法是目前中、重度AD的标准治疗方法之一<sup>[6-7]</sup>。其中,美金刚是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,被指定用于中、重度AD患者的治疗<sup>[6-8]</sup>。但多奈哌齐和美金刚单用治疗中、重度AD时,在改善认知功能方面的效果均不显著<sup>[9]</sup>。虽然国外研究推荐ChEIs联合美金刚用于中、重度AD的治疗<sup>[10]</sup>,但是目前国内仍然缺乏关于ChEIs类药物多奈哌齐单用及与美金刚联用治疗中、重度AD的疗效和安全性方面的对比研究。基于此,本研究着眼于中、重AD治疗过程中多奈哌齐单用及与美金刚联用治疗的疗效和安全性对比,为中、重AD患者治疗方案的确立提供数据支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

#### 1.1.1 纳入标准

(1)临床诊断明确为中、重度AD的患者;(2)病历资料完整者;(3)简易智力状态检查量表(MMSE)评分 $\leq 15$ 分者或者蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分 $\leq 26$ 分者;(4)同意参与此研究者。

#### 1.1.2 排除标准

(1)其他因素所致的痴呆患者;(2)存在精神疾病者;(3)近期接受过手术或计划行手术者;(4)病历资料缺失者;(5)合并其他严重的器质性病变者;(6)对治疗中使用的药物过敏者。

#### 1.1.3 脱落标准

(1)未按医嘱服药;(2)不能准确评估疗效;(3)研究期间死亡;(4)中途退出研究。

## 1.2 研究对象

前瞻性收集2018年3月至2020年3月于四川省医学科学院·四川省人民医院(东院)就诊的100例中、重度AD患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和治疗组,每组50例。对照组患者中女性20例、男性30例,平均年龄(78.62 $\pm$ 8.35)岁;治疗组患者中女性18例、男性32例,平均年龄(79.21 $\pm$ 8.43)岁。本研究已获得四川省医学科学院·四川省人民医院(东院)伦理委员会批准通过,所有参与者均已签署知情同意书。

## 1.3 治疗方法

对照组患者给予盐酸多奈哌齐片(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20030472,规格:5 mg/片)单药治疗:初始剂量为5 mg/d,睡前服用,观察有无不良反应;4周后剂量改为10 mg/d,睡前服用,服药时

间共为6个月。治疗组患者在对照组治疗基础上给予盐酸美金刚片(珠海联邦制药有限公司,批准文号:国药准字YBH02802013,规格:10 mg/片):初始剂量为5 mg/d,观察有无不良反应,无不良反应者每周剂量增加5 mg,直至增加至20 mg/d,服药时间共为6个月。

#### 1.4 观察指标

通过比较两组患者治疗前后的MoCA评分来评估患者的认知能力:评分越高,则表示认知能力越好,满分为30分<sup>[11]</sup>。通过比较两组患者治疗前后的日常生活能力量表(ADL)评分来评估患者的自主生活能力:评分越高,则表示自主生活能力越强,满分为100分<sup>[10]</sup>。通过比较两组患者治疗前后的MMSE评分来评估患者的病情轻重:评分越高,则表示患者病情越轻,30分为满分<sup>[7]</sup>。通过比较阳性与阴性症状量表(PANSS)评分来评估患者治疗效果: PANSS评分下降 $\geq 50\%$ ,显效; PANSS评分下降 $\geq 25\%$ ,有效; PANSS评分 $< 25\%$ ,无效<sup>[12]</sup>;总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。观察并记录各组患者不良反应的发生情况。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组给药前后的比较采用配对 $t$ 检验,给药后两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料的比较

经比较,两组患者的年龄、性别、吸烟与否、MoCA评分、ADL评分、MMSE评分之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明两组患者之间具有可比性。两组患者一般临床资料的比较结果见表1。

表1 两组患者一般临床资料的比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	年龄( $\bar{x} \pm s$ ),岁	性别(男性/女性),例	吸烟(是/否),例
对照组	78.62 $\pm$ 8.35	30/20	19/31
治疗组	79.21 $\pm$ 8.43	32/18	20/30
$\chi^2/t$	0.352	0.17	0.042
$P$	0.726	0.68	0.838

### 2.2 两组患者治疗前后MoCA、MMSE和ADL评分比较

治疗前,两组患者MoCA、MMSE和ADL评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与同组治疗前相比,两组患者治疗后的MoCA、MMSE和ADL评分均显著升高( $P < 0.05$ )。治疗后,与对照组比较,治疗组患者的MoCA、MMSE和ADL评分均显著升高( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后MoCA、MMSE和ADL评分的比较结果见表2。

### 2.3 两组患者治疗有效率的比较

对照组的总有效率为72%;治疗组患者的总有效率为88%,显著高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者治疗效

果比较结果见表3。

表2 两组患者治疗前后MoCA、MMSE和ADL评分的比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of MoCA, MMSE and ADL score between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	$n$	MoCA评分		MMSE评分		ADL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	21.45 $\pm$ 5.43	25.31 $\pm$ 1.36*	17.92 $\pm$ 5.26	24.15 $\pm$ 1.96*	53.28 $\pm$ 6.15	69.23 $\pm$ 6.51*
治疗组	50	20.97 $\pm$ 5.62	28.26 $\pm$ 1.52**	18.15 $\pm$ 5.43	27.74 $\pm$ 1.87**	53.69 $\pm$ 6.31	79.02 $\pm$ 6.85**

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗后对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. same group before treatment,\* $P < 0.05$ ; vs. control group after treatment,\*\* $P < 0.05$

表3 两组患者治疗效果比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of treatment effect between 2 groups[case(%)]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	16(32)	20(40)	14(28)	36(72)
治疗组	50	20(40)	24(48)	6(12)	44(88)*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

### 2.4 两组患者不良反应发生情况的比较

对照组患者不良反应发生率为28%;治疗组患者不良反应发生率为12%,显著低于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生情况的比较结果见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况的比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the ADR between 2 groups[case(%)]

组别	$n$	恶心	头痛	头晕	嗜睡	失眠	合计
对照组	50	3(6)	2(4)	3(6)	3(6)	3(6)	14(28)
治疗组	50	2(4)	1(2)	2(4)	0(0)	1(2)	6(12)*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

## 3 讨论

AD是老年人最常见的精神疾病,不仅严重影响患者的家庭生活质量,还会加重家庭的经济负担。目前,我国正进入老龄化社会,AD发病率的逐年上升,已成为不可忽视的公共卫生问题<sup>[12-13]</sup>。因此,及时有效的治疗对于对提高AD患者的治疗效果、减轻社会经济负担具有重要作用。当老年人出现AD后,其认知功能、记忆功能均会发生明显的改变,且随着病情的进展,生活能力会逐渐地衰退;同时,患者也会出现一系列的精神行为症状,而精神行为症状的出现多与大脑内胆碱能和谷胺酰胺能神经递质水平的改变密切相关<sup>[14]</sup>。因此,在AD治疗中,需要根据患者的发病原因采取基础性治疗措施,从病因入手,以达到最理想的治疗效果。目前,临床上治疗AD的主要方法是根据症状采取合适的药物治疗<sup>[14-16]</sup>。

乙酰胆碱酯酶是一种负责分解乙酰胆碱(Ach)的酶,ChEIs可通过提高AD患者体内Ach水平,增强胆碱能传递,进而改善患者的认知能力<sup>[10,17-19]</sup>。谷氨酸作为参与兴奋性通路的主要神经递质之一,通过NMDA受体

在大脑皮层和海马通路中发挥重要作用。NMDA受体激活后可使钙离子流入突触后神经元,并触发突触可塑性的重要通路<sup>[20-24]</sup>。然而,人们认为NMDA受体过度激活后可能通过慢性“兴奋性毒性”导致神经退化和突触功能丧失<sup>[25]</sup>。美金刚作为一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,具有适度的结合亲和力,可阻断高氨基酸水平带来的神经元损伤,提高对神经细胞的保护作用,进而抑制疾病进展,达到治疗效果<sup>[26]</sup>。相关动物实验研究发现,多奈哌齐和美金刚联用对改善AD模型小鼠的空间记忆功能有协同作用<sup>[23]</sup>。

MoCA量表是快速筛查认知功能障碍的评定工具,尤其对轻度认知功能障碍的筛查比较敏感<sup>[3,11]</sup>。MMSE量表是国际上痴呆筛查的首选量表,可以快速、准确地反映患者的认知功能损伤程度<sup>[8]</sup>。ADL量表不仅能够反映患者的基本生活能力,还可以及时反映患者病情变化情况<sup>[12]</sup>。因此,本研究通过比较MoCA、MMSE和ADL评分来及时评估患者的治疗情况。结果显示,与对照组比较,治疗组患者的MoCA、MMSE、ADL评分以及总有效率均显著提高,表明多奈哌齐联合美金刚相较于多奈哌齐单用对AD患者具有更好的临床疗效。此外,治疗组患者不良反应发生率显著低于对照组(28% vs. 12%),这表明多奈哌齐联合美金刚对于AD患者具有较好的安全性。

综上所述,多奈哌齐联合美金刚相较于多奈哌齐单用治疗中、重度AD患者具有更好的临床疗效,更有助于改善患者的认知功能,且安全性较高。

## 参考文献

[1] ARAKI T, WAKE R, MIYAOKA T, et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(9):881-889.

[2] JACK CR, BENNETT DA, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):535-562.

[3] GAUTHIER S, MOLINUEVO JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(3):326-331.

[4] GREIG SL. Memantine ER/donepezil: a review in Alzheimer's disease[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(11):963-970.

[5] KHOURY R, RAJAMANICKAM J, GROSSBERG GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9(3):171-178.

[6] KNAPP M, KING D, ROMEO R, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial)[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017, 32(12):1205-1216.

[7] JONES R, SHEEHAN B, PHILLIPS P, et al. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a multicentre RCT[J]. *Trials*, 2009. DOI:10.1186/1745-6215-10-57.

[8] HARTZ S, GETSIOS D, TAO S, et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation[J]. *BMC Neurol*, 2012. DOI:10.1186/1471-2377-12-2.

[9] DOU KX, TAN MS, TAN CC, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018. DOI:10.1186/s13195-018-0457-9.

[10] HOWARD R, MCSHANE R, LINDSAY L, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):893-903.

[11] 王梅平.美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病伴精神行为症状的临床效果观察[J]. *中国综合临床*, 2017, 33(2):126-130.

[12] HOWARD R, PHILLIPS P, JOHNSON T, et al. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(8):812-817.

[13] 崔凯,张勤,陈淅泠.多奈哌齐联合盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4):868-870.

[14] DEARDORFF WJ, GROSSBERG GT. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016. DOI:10.2147/dddt.s86463.

[15] KOOLA MM, NIKIFORUK A, PILLAI A, et al. Galantamine-memantine combination superior to donepezil-memantine combination in Alzheimer's disease: critical dissection with an emphasis on kynurenic acid and mismatch negativity[J]. *J Geriatr Care Res*, 2018, 5(2):57-67.

[16] KORABECNY J, SPILOVSKA K, MEZEIOVA E, et al. A systematic review on donepezil-based derivatives as potential cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(30):5625-5648.

[17] ZHANG N, WEI C, DU H, et al. The effect of memantine on cognitive function and behavioral and psychological symptoms in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015. DOI:10.1159/000430808.

[18] ZHANG N, GORDON ML. Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients[J]. *Clin Interv Aging*, 2018. DOI:10.2147/cia.s159920.

[19] ZEMEK F, DRTINOVA L, NEPOVIMOVA E, et al. Outcomes of Alzheimer's disease therapy with acetylcholinesterase inhibitors and memantine[J]. *Expert Opin Drug Saf*,

# 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂联合胰岛素治疗1型糖尿病疗效与安全性的Meta分析<sup>△</sup>

罗 婕<sup>1\*</sup>, 王可可<sup>1,2</sup>, 姜明燕<sup>1,2#</sup>(1.中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001; 2.中国医科大学药学院, 沈阳 110122)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0091-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.17

**摘要** 目的:系统评价钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂联合胰岛素治疗1型糖尿病(T1DM)的疗效与安全性,为临床T1DM治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、ClinicalTrials、中国知网、中国生物医学文献数据库与万方数据库,检索时限均为各数据库自建库起至2020年2月,收集在胰岛素基础治疗的基础上,SGLT-2抑制剂(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗T1DM的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的文献进行资料提取,采用Cochrane风险偏倚评估工具5.1.0进行质量评价后,采用Stata 12.0软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计7 003例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平降低值[SMD=-0.49,95%CI(-0.53,-0.44), $P<0.001$ ]、HbA<sub>1c</sub>水平降低值 $\geq 0.5\%$ 且未发生严重低血糖的患者比例[OR=3.93,95%CI(3.49,6.21), $P<0.001$ ]、HbA<sub>1c</sub>水平降低值 $\geq 0.5\%$ 的患者比例[OR=2.65,95%CI(2.25,3.12), $P<0.001$ ]、HbA<sub>1c</sub>水平 $<7.0\%$ 的达标率[OR=2.85,95%CI(2.44,3.33), $P<0.001$ ]、体质量降低值[SMD=-0.83,95%CI(-0.96,-0.70), $P<0.001$ ]均显著大于或高于对照组,每日胰岛素用量、空腹血糖、餐后血糖、收缩压、舒张压的降低值均显著大于对照组,差异均有统计学意义( $P\leq 0.011$ )。试验组患者总体不良反应发生率[OR=1.14,95%CI(1.04,1.26), $P=0.007$ ]、SGLT-2抑制剂相关的不良反应发生率[OR=2.17,95%CI(1.75,2.99), $P<0.001$ ]、严重不良反应发生率[OR=1.48,95%CI(1.24,1.77), $P<0.001$ ]、生殖器感染发生率[OR=3.84,95%CI(3.14,4.69), $P<0.001$ ]、腹泻发生率[OR=1.47,95%CI(1.09,1.97), $P=0.011$ ]、体液减少相关不良反应发生率[OR=2.05,95%CI(1.37,3.08), $P=0.001$ ]、酮症相关不良反应发生率[OR=4.18,95%CI(3.15,5.55), $P<0.001$ ]、酮症酸中毒发生率[OR=4.33,95%CI(3.01,6.23), $P<0.001$ ]、严重酮症酸中毒发生率[OR=5.06,95%CI(2.61,9.81), $P<0.001$ ]均显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者低血糖、严重低血糖、尿路感染、肾损伤的发生率比较,差异均无统计学意义。结论:SGLT-2抑制剂用于T1DM的联合治疗,可显著改善患者血糖水平,降低体质量、减少每日胰岛素用量、降低收缩压和舒张压,且不增加低血糖、尿路感染、肾损伤的发生风险,但总体不良反应、生殖器感染、腹泻、酮症酸中毒等不良反应的发生风险增加,需予以关注。

**关键词** 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;1型糖尿病;糖化血红蛋白;体质量;疗效;安全性;Meta分析

- 2014,13(6):759-774.
- [20] WEYCKER D, TANEJA C, EDELSBERG J, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(5): 1187-1197.
- [21] OWEN RT. Memantine and donepezil: a fixed drug combination for the treatment of moderate to severe Alzheimer's dementia[J]. *Drugs Today :Barc*, 2016, 52(4): 239-248.
- [22] SCHNEIDER LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 957-959.
- [23] NAGAKURA A, SHITAKA Y, YARIMIZU J, et al. Characterization of cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease and effects of donepezil and memantine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.12.023.
- [24] MATSUNAGA S, KISHI T, NOMURA I, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(10): 1053-1061.
- [25] CHEN R, CHAN PT, CHU H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0183586.
- [26] FRÖLICH L, ATRI A, BALLARD C, et al. Open-label, multicenter, phase III extension study of idalopirdine as adjunctive to donepezil for the treatment of mild-moderate Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis: JAD*, 2019, 67(1): 303-313.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703427)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 252380458@qq.com

# 通信作者:主任药师,教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: syjmy@126.com

(收稿日期:2020-09-09 修回日期:2020-12-14)

(编辑:林 静)