

## · 临床研究 ·

## 美金刚治疗阿尔茨海默病随机对照试验的系统评价

杜文津\*, 陈晋文, 徐 巍

(空军总医院干部病房神经科, 北京 100142)

**【摘要】** 目的 系统评价国内美金刚治疗阿尔茨海默病(AD)的疗效和安全性。方法 通过计算机检索及手工检索,全面收集国内美金刚治疗AD的随机对照试验,按Cochrane协作网系统评价的方法进行评价。结果 共纳入9个试验(1273例患者),包括2个安慰剂对照试验和7个非安慰剂(多奈哌齐、吡拉西坦)对照试验。2个安慰剂对照试验中,MMSE, SIB, ADCS-ADL<sub>19</sub>, ADAS-Cog评分美金刚组较安慰剂组明显提高( $P < 0.05$ ), NPI评分美金刚组在数值上优于安慰剂组,但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。6个多奈哌齐对照试验中,MMSE, ADAS-Cog, ADL, Blessed-Roth, NPI和CIBIC-Plus评分组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。1个吡拉西坦对照试验中,MMSE和BI评分组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。1个空白对照试验中,MMSE、ADL评分组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。共7个试验报道了与治疗相关的不良反应,主要为瞌睡、疲劳、头晕、幻觉、妄想、易激惹、食欲减退、恶心等,无严重不良反应发生。结论 美金刚治疗能使AD患者在认知功能、日常生活能力、精神行为、总体功能等方面得到改善,其疗效明显优于安慰剂和吡拉西坦,与多奈哌齐相当,安全性较好。

**【关键词】** 美金刚; 阿尔茨海默病; 系统评价; 随机对照试验

**【中图分类号】** R742

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2011.00009

## Memantine for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials in China

DU Wenjin\*, CHEN Jinwen, XU Wei

(Department of Neurology, Cadre's Ward, General Hospital of Chinese PLA Air Force, Beijing 100142, China)

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy and safety of memantine for domestic patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Randomized controlled trials carried in China, which compared memantine with placebo or other medicines in patients with AD, were searched from the electronic bibliographic databases, references listed in articles and journals. A systematic review was conducted based on the methods recommended by the Cochrane Collaboration. **Results** Nine trials involving 1273 patients were included, of which two were placebo-controlled trials and seven non-placebo-controlled trials (piacetam and donepezil). Two placebo-controlled trials, in which neurological changes were assessed by some neuropsychometric questionnaires, showed that there were significant differences in mini-mental state examination(MMSE), Severe Impairment Battery(SIB), Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory(ADCS-ADL<sub>19</sub>) and Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale(ADAS-Cog) scores between two groups ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in Neuropsychiatric Inventory(NPI) score ( $P > 0.05$ ) although memantine group had better score than placebo group. Six donepezil-controlled trials showed that there was no significant difference in MMSE, ADAS-Cog, Activities of Daily Living Scale(ADL), Blessed-Roth, NPI and Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus Caregiver Input(CIBIC-Plus) scores between two groups ( $P > 0.05$ ). One piacetam-controlled trial showed that there were significant differences in MMSE and Barthel Index(BI) scores between two groups ( $P < 0.05$ ). One blank-controlled trial showed that there were significant differences in MMSE and ADL scores between the two groups ( $P < 0.05$ ). Adverse reactions associated with medicines were reported in seven trials, including doze, fatigue, dizziness, confusion, deliria, agitation, anorexia, nausea, etc. However, no severe adverse reaction was reported. **Conclusions** Memantine can improve the general condition of patients with AD, including the cognitive function, daily life ability, mental behavior and global function. It has better therapeutic effects than piacetam, and at least equal therapeutic effects to donepezil. It is safe for patients with AD.

**【Key words】** memantine; Alzheimer's disease; review, systematic; randomized controlled trial

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性痴呆为主要特征的神经系统变性病,以

记忆力减退和其他认知功能障碍为主要表现。我国AD的患病率是4.8%。改善认知功能、日常生活能力

和精神行为症状有助于提高AD患者的生活质量,减轻家庭和社会负担。美金刚作为新型的AD治疗药物,是一种中等亲合力、非竞争性、电压依赖性N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂。NMDA受体持续病理性过度激活可导致神经元内钙超载,使神经元损害和死亡,与AD的发病有关。美金刚可以阻断过度激活的受体、有效调控谷氨酸能递质、减缓神经退化过程。该药2006年刚刚在中国上市,目前有一些美金刚治疗AD的临床试验发表,提示其安全、有效,但随机对照试验、特别是有安慰剂对照的随机对照试验情况尚不清楚。本研究采用Cochrane系统评价方法,对国内美金刚治疗AD的临床随机对照试验进行系统评价,为其疗效和安全性提供可靠的证据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究类型

国内涉及应用美金刚治疗AD的随机对照试验,无论是否采用盲法。

### 1.2 研究对象

入选病例符合美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册》修订第四版(DSM-IV-R)的痴呆诊断标准,符合美国神经病学、语言障碍和卒中研究所AD和相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)制定的可能或很可能AD诊断标准,年龄、性别不限。排除血管性痴呆和中、重度抑郁等。

### 1.3 干预措施

美金刚与安慰剂比较或美金刚与其他治疗方法比较,干预至少16周。排除联合用药比较及用药前后自身比较、干预小于16周。

### 1.4 观察指标

采用下列一项或多项疗效判定指标、以计量资料统计的试验均被纳入:简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)、AD评定量表-认知(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-Cog)、严重损害量表(Severe Impairment Battery, SIB)用于评估认知障碍;日常生活能力量表(Activities of Daily Living Scale, ADL)、日常生活能力问卷(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADL<sub>19</sub>); Barthel指数(Barthel Index, BI)用于评估日常生活活动能力; Blessed-Roth量表用于评估日常生活能力、基本习惯、个性改变等;神经精神科问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)用于评估精神行为异常;临床医生访谈时对病情变化的印象补充量表(Clinician's Interview Based Impression of

Change-Plus Caregiver Input, CIBIC-Plus)用于评估总体功能。主要观察指标为治疗后以上评分的变化及出现的不良反应。排除计数资料。

### 1.5 检索策略

以“阿尔茨海默病、美金刚”为中文关键词,计算机检索中国生物医学文献数据库(CBMdisc, 1978~2010)、中国学术期刊全文数据库(CHKD, 1980~2010)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed, 1978~2010)、中华医学会期刊全文数据库(CMA, 1998~2010)。检索词分目标疾病和干预措施两部分,并根据具体数据库调整,所有检索采用主题词与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。

### 1.6 文献筛选和资料提取

手工检索上述获得的相关资料及其参考文献,剔除重复文献,通过阅读文题和摘要排除明显不相关文献,再阅读全文进一步筛选出符合纳入标准的文献。使用统一的资料提取表提取数据,主要包括(1)一般资料:文题、作者姓名、发表日期、文献来源;(2)研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、干预措施;(3)评价指标:治疗后患者认知功能、日常生活能力、精神行为、总体功能等的变化及出现的不良反应。

### 1.7 质量评价

纳入文献的方法学质量依据Cochrane系统评价手册随机对照试验的质量评价标准进行评价,包括(1)随机分配方法;(2)分配隐藏情况;(3)是否采用盲法;(4)结局资料的完整性。

### 1.8 统计学处理

采用RevMan5.0统计软件进行处理,疗效指标数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较应用 $t$ 检验或Wilcoxon秩和检验、 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究一般特征

最终纳入9个试验<sup>[1-9]</sup>,共1273例患者,9个试验均在我国进行,其基本特征见表1。除1个试验<sup>[6]</sup>外,均对试验组和对照组的基线情况(包括年龄、性别或病情严重程度)进行了比较,差异无统计学意义。9个试验包含2个安慰剂对照试验<sup>[2,8]</sup>(318例)和7个其他治疗对照试验<sup>[1,3-7,9]</sup>(955例),试验组均为口服美金刚10mg,2次/d。2个安慰剂对照试验的对照组为口服安慰剂,6个其他治疗对照试验<sup>[1,3-5,7,9]</sup>的对照组为口服多奈哌齐5~10mg/d,另外1个其他治疗对照试验<sup>[6]</sup>的对照组为口服吡拉西坦800mg/d,

3次/d。其中1个试验<sup>[5]</sup>中除设美金刚与多奈哌齐对照外,另设一组空白对照、即未服用防治痴呆药物。9个试验中6个试验疗程为16周、1个疗程为18周、2个疗程为24周,其中均包括4周的剂量增加期。9个试验均评价了MMSE及其他疗效指标评分的变化,疗效测评时间各试验不完全一致(4, 8, 12, 16, 18, 24周),但均在治疗前和治疗结束时(16, 18或24周)测量1次。9个试验除2个试验<sup>[5,8]</sup>外均进行了安全性评价。

## 2.2 纳入研究方法学质量评价

9个试验均提及随机分组,仅1个试验<sup>[1]</sup>说明为随机数字法,其余均未说明具体的随机分组方法。9个试验均未说明是否实施分配隐藏。9个试验中5个试验<sup>[2-4,7,8]</sup>为双盲、1个<sup>[1]</sup>为非盲法,其余3个未说明是否采用盲法。故不能排除选择性偏倚和测量性偏倚的可能性。2个安慰剂对照试验和3个多奈哌齐对照试验做到随机和双盲,相对质量较高。9个试验的周期为16~24周,其中7个试验<sup>[1-4,6,7,9]</sup>报道了病例失访情况、2个试验<sup>[5,8]</sup>未报道失访情况。

## 2.3 治疗期末临床疗效评价

2.3.1 认知功能的变化 2个安慰剂对照试验中,MMSE, SIB和ADAS-Cog评分美金刚组较安慰剂组明显提高,两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。6个多奈哌齐对照试验,MMSE和ADAS-Cog评分在两组之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。1个吡拉西坦对照试验,MMSE评分在两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。1个空白对照试验,MMSE评分在两

组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ; 表2)。

2.3.2 日常生活能力的变化 1个安慰剂对照试验,ADCS-ADL<sub>19</sub>评分美金刚组较安慰剂组明显提高,两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。6个多奈哌齐对照试验,ADL和Blessed-Roth评分在两组之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。1个吡拉西坦对照试验,BI评分在两组之间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。1个空白对照试验,ADL评分在两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ; 表2)。

2.3.3 精神行为症状的变化 1个安慰剂对照试验,NPI评分相对于基线变化美金刚组在数值上优于安慰剂组,但两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。1个多奈哌齐对照试验<sup>[7]</sup>,NPI评分在两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ; 表2)。

2.3.4 总体功能的变化 1个多奈哌齐对照试验<sup>[7]</sup>,CIBIC-Plus评分相对于基线变化在两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ; 表2)。

2.3.5 不良反应 除2个试验<sup>[5,8]</sup>未报道不良反应外,7个试验报道了与治疗相关的不良反应及退出情况(表3)。其中3个试验<sup>[1,2,7]</sup>不良反应发生率美金刚组与多奈哌齐组或安慰剂组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );1个试验<sup>[3]</sup>美金刚组与多奈哌齐组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),不良反应发生率美金刚组小于多奈哌齐组;2个试验<sup>[4,9]</sup>未报道组间差异的统计学比较,但数值上不良反应发生率美金刚组小于多奈哌齐组;另外1个试验<sup>[6]</sup>未报道对照组吡拉西坦的不良反应,故无法比较。因治疗相关不

表1 纳入研究的基本特征

序号	文献	病例数		方法学	干预措施			疗效指标	MMSE 基线	安全性 评价
		试验组	对照组		试验组	对照组	治疗时间(周)			
1	胡洪涛(2006) <sup>[1]</sup>	50	50	多中心、随机(数字)对照、非双盲	MEM, 20 mg/d	DON, 5 mg/d	16	MMSE, GDS, Blessed-Roth	可比	有
2	陈霞(2007) <sup>[2]</sup>	128	130	多中心、随机、安慰剂对照、双盲	MEM, 20 mg/d	PBO	16	MMSE, SIB, ADCS-ADL <sub>19</sub> , NPI	可比	有
3	张楠(2008) <sup>[3]</sup>	18	18	随机对照、双盲	MEM, 20 mg/d	DON, 10mg/d	16	MMSE, ADL, ADAS-Cog, CGI, RVR, DS	可比	有
4	李霞(2008) <sup>[4]</sup>	29	29	随机对照、双盲	MEM, 20 mg/d	DON, 10mg/d	16	MMSE, ADL, CGI	可比	有
5	赵瑾(2008) <sup>[5]</sup>	120	120	随机对照	MEM, 20 mg/d	DON, 10 mg/d NO	24	MMSE, ADL	可比	无
6	邹瑜驰(2008) <sup>[6]</sup>	30	30	随机对照	MEM, 20 mg/d	PIA, 2400 mg/d	16	MMSE, BI	未比较	有
7	程焱(2009) <sup>[7]</sup>	121	120	多中心、随机对照、双盲	MEM, 20 mg/d	DON, 10 mg/d	24	MMSE, ADL, CIBIC-Plus, NPI, ADAS-Cog	可比	有
8	赵莘瑜(2009) <sup>[8]</sup>	32	28	随机、安慰剂对照、双盲	MEM, 20 mg/d	PBO	18	MMSE, ADAS-Cog	可比	无
9	张永东(2010) <sup>[9]</sup>	50	50	随机对照	MEM, 20 mg/d	DON, 10 mg/d	16	MMSE, ADL, ADAS-Cog, CGI	可比	有

注: MEM: 美金刚; DON: 多奈哌齐; PBO: 安慰剂; PIA: 吡拉西坦; NO: 未服用防治痴呆药物; MMSE: 简易精神状态量表

表 2 治疗期末各临床疗效评价指标的统计分析

序号	文献	认知功能	日常生活能力	精神行为	总体功能
1	胡洪涛 (2006)	MMSE: MEM 组(2.2 ± 2.0)(n=45), DON 组(2.0 ± 2.9)(n=43), P=0.767	Blessed-Roth: MEM 组(2.0 ± 2.6)(n=49), DON 组(1.5 ± 3.1)(n=46), P=0.235		
2	陈 霞 (2007)	MMSE: MEM 组(0.97 ± 2.80)(n=94), PBO 组(0.05 ± 2.76)(n=95), P=0.020 SIB: MEM 组(2.17 ± 6.54)(n=94), PBO 组(0.28 ± 6.45)(n=95), P=0.040	ADCS-ADL <sub>19</sub> : MEM 组(0.11 ± 5.58)(n=94), PBO 组(-1.59 ± 5.50)(n=95), P=0.031	NPI: MEM 组(-3.21 ± 9.81)(n=94), PBO 组(-0.94 ± 9.61)(n=94), P=0.101	
3	张 楠 (2008)	MMSE: MEM 组(1.73 ± 2.46)(n=15), DON 组(3.71 ± 3.53)(n=17), P=0.637 ADAS-Cog: MEM 组(3.43 ± 4.90)(n=14), DON 组(6.98 ± 8.27)(n=17), P=0.987	ADL: MEM 组(2.60 ± 2.85)(n=15), DON 组(4.12 ± 4.21)(n=17), P=0.404		
4	李 霞 (2008)	MMSE: MEM 组(1.47 ± 2.67)(n=28), DON 组(1.65 ± 2.23)(n=23), P > 0.05	ADL: MEM 组(37.04 ± 10.55)*(n=28), DON 组(37.52 ± 10.04)*(n=23), P > 0.05		
5	赵 瑾 (2008)	MMSE: MEM 组(18.4 ± 5.3)*(n=120), DON 组(18.6 ± 4.7)*(n=120), NO 组(17.2 ± 4.7)*(n=120), P <sub>1</sub> > 0.05, P <sub>2</sub> < 0.05	ADL: MEM 组(23.7 ± 6.1)*(n=120), DON 组(23.9 ± 6.5)*(n=120), NO 组(28.3 ± 4.9)*(n=120), P <sub>1</sub> > 0.05, P <sub>2</sub> < 0.05		
6	邹瑜驰 (2008)	MMSE: MEM 组(20.5 ± 2.7)*(n=30), PIA 组(18.8 ± 3.6)*(n=30), P < 0.05	BI: MEM 组(51.3 ± 6.3)*(n=30), PIA 组(46.2 ± 6.4)*(n=30), P < 0.01		
7	程 焱 (2009)	MMSE: MEM 组(1.7 ± 3.1)(n=121), DON 组(1.8 ± 2.8)(n=116), P=0.6670 ADAS-Cog: MEM 组(-4.7 ± 5.8)(n=121), DON 组(-4.6 ± 6.5)(n=116), P=0.8447	ADL: MEM 组(-2.4 ± 6.7)(n=121), DON 组(-2.2 ± 5.3)(n=115), P=0.9561	NPI: MEM 组(-5.8 ± 9.0)(n=121), DON 组(-3.1 ± 8.5)(n=116), P=0.0738	CIBIC-Plus: MEM 组(3.4 ± 0.8)(n=118), DON 组(3.5 ± 0.8)(n=113), P=0.2643
8	赵莘瑜 (2009)	MMSE: MEM 组(19.32 ± 3.10)*(n=32), PBO 组(16.59 ± 3.03)*(n=28), P < 0.01 ADAS-Cog: MEM 组(22.02 ± 8.01)*(n=32), PBO 组(28.87 ± 10.28)*(n=28), P < 0.01			
9	张永东 (2010)	MMSE: MEM 组(2.27 ± 3.18)(n=48), DON 组(2.10 ± 3.06)(n=47), P > 0.05 ADAS-Cog: MEM 组(3.11 ± 4.79)(n=48), DON 组(3.23 ± 4.47)(n=47), P > 0.05	ADL: MEM 组(2.97 ± 3.32)(n=48), DON 组(2.65 ± 3.90)(n=47), P > 0.05		

注: 标注\*为治疗期末评分值, 未标注\*为治疗期末相对于基线评分差值; P<sub>1</sub> 为 MEM vs DON, P<sub>2</sub> 为 MEM vs NO

表 3 与治疗相关的不良反应及退出情况

序号	文献	不良反应			退出		
		试验组	对照组	P值	试验组	对照组	P值
1	胡洪涛(2006)	3 (6)	5 (10)	> 0.05	1 (2)	2 (4)	> 0.05
2	陈 霞(2007)	18 (8)	11 (8)	> 0.05	6 (5)	5 (4)	> 0.05
3	张 楠(2008)	3 (13)	9 (53)	< 0.05	0 (0)	0 (0)	
4	李 霞(2008)	1 (3.4)	6 (20.6)	-	0 (0)	5 (17.2)	-
5	赵 瑾(2008)	-	-	-	-	-	-
6	邹瑜驰(2008)	2 (6.7)	-	-	0 (0)	0 (0)	
7	程 焱(2009)	27 (30.58)	42 (41.88)	> 0.05	0 (0)	-	-
8	赵莘瑜(2009)	-	-	-	-	-	-
9	张永东(2010)	3 (6.25)	5 (10.6)	-	0 (0)	1 (2.1)	-

注: - : 表示“未报道”

不良反应而退出比率, 2 个试验<sup>[1,2]</sup>显示美金刚组与多奈哌齐组或安慰剂组比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。美金刚常见不良反应包括嗜睡、疲劳、头晕等全身症状, 幻觉、妄想、易激惹等精神症状, 食欲减退、恶心等消化道症状。均为轻、中度不良反

应, 没有发生致死性不良反应的报道。

### 3 讨 论

本文纳入9项国内有关美金刚治疗AD的临床试验进行系统评价, 在研究设计方面均为随机对照试

验。9个试验研究对象均为AD患者,但其认知减退程度不同,其中3个试验<sup>[1,6,8]</sup>对象为轻、中度AD患者(MMSE 10~26分)、2个试验<sup>[2,9]</sup>对象为中、重度AD患者(MMSE 5~20分)、4个试验<sup>[3-5,7]</sup>对象为轻、中、重度AD患者(MMSE 3~24分),故在研究对象方面存在一定差异。9个试验均以美金刚10 mg, 2次/d为试验组,但对照组干预措施不同,其中2个试验为安慰剂、6个试验为多奈哌齐5或10 mg/d、1个试验为吡拉西坦800 mg, 3次/d,故在对照干预方面存在差异。另外,9个试验在疗效评价指标的选择方面也存在一定的差异,例如认知功能评价中除MMSE为共同指标、其他SIB或ADAS-Cog等选择不尽相同,日常生活能力评价中ADL, ADCS-ADL<sub>19</sub>, Blessed-Roth, BI等选择不尽相同。鉴于以上明显的异质性,本文放弃Meta分析,只作一般的统计描述。

本文目的在于评价美金刚对于AD患者的治疗效果和安全性,通过文献筛选纳入9个随机对照试验,共1273例患者入选。系统评价结果显示,经过16~24周的干预,美金刚组对于AD患者认知功能及日常生活能力的改善明显优于安慰剂组和吡拉西坦组,差异有统计学意义;美金刚组对于AD患者精神行为症状的改善,与安慰剂组比较没有统计学差异,但在数值上优于安慰剂组;美金刚组与多奈哌齐组比较,对于AD患者认知功能、日常生活能力、精神行为症状及总体功能的改善,二者疗效相当,差异无统计学意义。纳入研究报告,应用美金刚治疗可能出现瞌睡、疲劳、头晕、食欲减退、恶心、幻觉、妄想、易激惹等不良反应,均为轻、中度,可耐受。未发现严重不良反应。总不良反应发生率美金刚组与多奈哌齐组或安慰剂组相当,差异无统计学意义(甚至美金刚组更优于多奈哌齐组,1个试验组间差异有统计学意义)。因不良反应而退出试验患者比率总体上美金刚组与多奈哌齐组或安慰剂组相当,差异无统计学意义。纳入的9个试验中,2个试验(22.2%)未报道是否发生不良反应,是今后治疗研究报告应注意改进的问题。综上所述,本研究表明,美金刚治疗能使AD患者在认知功能、日常生活能力、精神行为、总体功能等方面得到改善,并且安全性较好。国外Robinson及Thomas等<sup>[10,11]</sup>的系统评价同样显示出美金刚治疗AD具有很好的疗效及安全性。

在随机对照试验中,分配隐藏指分组人员不知道受试对象的任何情况、将受试对象分配到试验组或对照组不被预先知道,可避免因各种人为因素影响随机分组造成选择偏倚,是确保真正随机分组的

措施<sup>[12]</sup>。盲法指受试对象、试验实施者和结果测量者均不知道受试对象分在何组,是避免实施偏倚和测量偏倚的措施<sup>[12]</sup>。分配隐藏和盲法是高质量研究的关键。本文纳入的9个试验均未描述是否采用分配隐藏、3个试验未描述是否采用盲法,提示在目前的国内临床试验中还未被普遍重视。国外多为有安慰剂对照的、多中心的随机对照试验<sup>[13,14]</sup>,分配隐藏和盲法设计周密,在方法学质量方面远远高于国内。国内随机对照试验的方法学质量还有待进一步提高,以便能够得到更为可靠的结论来指导临床应用。

#### 【参考文献】

- [1] 胡洪涛,张振馨,姚景莉,等. 盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病多中心随机对照临床试验[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(4): 277-280.
- [2] 陈霞,张振馨,王新德,等. 美金刚在阿尔茨海默病患者中的疗效与耐受性多中心研究[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(6): 364-368.
- [3] 张楠,程焱,杜红坚. 盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(1): 6-9.
- [4] 李霞,肖世富,李华芳,等. 美金刚治疗阿尔茨海默病的随机双盲对照试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 17(3): 132-135.
- [5] 赵瑾,王琳,贾晓军,等. 美金刚治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(7): 712-713.
- [6] 邹瑜驰,杜晓红. 美金刚治疗阿尔茨海默病疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11(6): 637-638.
- [7] 程焱,张楠,杜红坚,等. 盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的多中心随机对照研究[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(4): 268-272.
- [8] 赵莘瑜,许予明,常程. 美金刚治疗轻中度阿尔茨海默病32例临床观察[J]. 山东医药, 2009, 49(43): 90-91.
- [9] 张永东,廖远高,杨期明,等. 盐酸美金刚片治疗中、重度阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中南药学, 2010, 8(4): 311-313.
- [10] Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease [J]. *Drugs*, 2006, 66(11): 1515-1534.
- [11] Thomas S, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias [J]. *Clin Interv Aging*, 2009, 4: 367-377.
- [12] 吴泰相,刘关键. 隐藏分组(分配隐藏)和盲法的概念、实施与报告[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(3): 222-225.
- [13] Clerici F, Vanacore N, Elia A, et al. Memantine in moderately-severe-to-severe Alzheimer's disease: a postmarketing surveillance study [J]. *Drugs Aging*, 2009, 26(4): 321-332.
- [14] Jones R, Sheehan B, Philips P, et al. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease—a multicentre RCT [J]. *Trials*, 2009, 10(1): 57-67.