

# 尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效与安全性系统评价

陈涛 刘凌 陈邓 张文武 林燕

**【摘要】** 目的 系统评价尼莫地平治疗血管性痴呆的有效性和安全性。方法 分别以“nimodipine AND vascular dementia”和“尼莫地平 AND 血管性痴呆”为检索式,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、英国 Cochrane 图书馆、荷兰医学文摘、科学引文索引,以及中国知识基础设施工程、维普中文科技期刊数据库、万方数据库,人工检索部分期刊文献及未发表的研究项目和会议资料,Google Scholar 等搜索引擎检索互联网关于尼莫地平单药治疗血管性痴呆的随机对照临床试验(1995 年 1 月-2015 年 3 月)。Jadad 量表评价文献质量,RevMan 5.3 统计软件行 Meta 分析。结果 最终纳入 11 篇文献共 10 项临床研究(1333 例患者),尼莫地平与安慰剂随机对照临床试验 4 项、尼莫地平与盐酸多奈哌齐随机对照临床试验 5 项、尼莫地平与甲磺酸双氢麦角毒碱随机对照临床试验 1 项,其中仅 2 项具体描述随机方法。Meta 分析显示,(1)尼莫地平对血管性痴呆患者精神智力水平的改善优于安慰剂(3 项研究;MD = 0.270,95%CI:0.070 ~ 0.460, P = 0.007)和空白安慰剂(1 项研究;MD = 2.950,95%CI:1.670 ~ 4.200, P = 0.000),但对日常生活活动能力的改善尚无确切疗效[1 项研究(日常生活活动能力量表评分),MD = 5.800,95%CI:2.480 ~ 9.120, P = 0.001;1 项研究(日常生活活动能力指数),MD = -0.040,95%CI:-0.110 ~ 0.030, P = 0.230;1 项研究(工具性日常生活活动能力量表评分),MD = -0.080,95%CI:-0.110 ~ 0.000, P = 0.060]。(2)尼莫地平与盐酸多奈哌齐均可改善血管性痴呆患者精神智力水平和日常生活活动能力,二者疗效无差异[简易智能状态检查量表评分:4 项研究(观察时间 12 周),MD = -4.400,95%CI:-4.870 ~ -3.920, P = 0.000;1 项研究(观察时间 24 周),MD = -8.800,95%CI:-8.970 ~ -7.430, P = 0.000;日常生活活动能力量表评分:2 项研究,MD = 1.800,95%CI:1.360 ~ 2.230, P = 0.000]。(3)尼莫地平对血管性痴呆患者精神智力水平(1 项研究;MD = 2.170,95%CI:0.890 ~ 3.450, P = 0.001)和日常生活活动能力(1 项研究;MD = -5.160,95%CI:-7.480 ~ -2.840, P = 0.000)的改善作用均优于甲磺酸双氢麦角毒碱。(4)尼莫地平主要不良反应为心脑血管意外、神经精神症状、胃肠道反应、皮肤异常反应和关节水肿等。结论 尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效可能优于安慰剂和甲磺酸双氢麦角毒碱,而与盐酸多奈哌齐相当。

**【关键词】** 尼莫地平; 痴呆,血管性; 循证医学; 药物不良反应(非 MeSH 词)

## Efficacy and safety of nimodipine in treatment of vascular dementia: a systematic review

CHEN Tao, LIU Ling, CHEN Deng, ZHANG Wen-wu, LIN Yan

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of nimodipine in treating vascular dementia (VaD). **Methods** Taking "nimodipine AND vascular dementia" as search terms, retrieve in databases such as PubMed, Cochrane Library, EMBASE/SCOPUS, Science Citation Index (SCI), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP and Wanfang Data (January 1995-March 2015). Annual searching was applied to retrieve partial periodical literatures and unpublished studies. Google Scholar was used for randomized controlled trials (RCTs) about nimodipine in treating VaD. Jadad scale was used to evaluate the quality of literature, and Meta-analyses were performed by using RevMan 5.3 software. **Results** Eleven literatures met inclusion criteria, including 10 clinical studies (1333 patients). All 10 studies were RCTs, including 4 nimodipine vs placebo, 5 nimodipine vs donepezil and one

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.008

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@163.com)

nimodipine vs hydergine, but only 2 described randomization methods. The results of Meta-analysis showed: nimodipine had better Mini-Mental State Examination (MMSE) score than before treatment and placebo group (3 studies,  $MD = 0.270$ , 95% CI: 0.070–0.460,  $P = 0.007$ ); one study of blank control,  $MD = 2.950$ , 95% CI: 1.670–4.200,  $P = 0.000$ ). Patients treated with nimodipine had no significantly improved Activities of Daily Living (ADL) score than placebo group [one study of ADL,  $MD = 5.800$ , 95% CI: 2.480–9.120,  $P = 0.000$ ; one study of ADL Index,  $MD = -0.040$ , 95% CI: -0.110–0.030,  $P = 0.230$ ; one study of instrumental ADL (IADL),  $MD = -0.080$ , 95% CI: -0.110–0.000,  $P = 0.060$ ]. Both nimodipine and donepezil can improve MMSE and ADL scores, but the efficacy of nimodipine was not superior to donepezil [4 studies of MMSE (12-week observation),  $MD = -4.400$ , 95% CI: -4.870–-3.920,  $P = 0.000$ ; one study of MMSE (24-week observation),  $MD = -8.800$ , 95% CI: -8.970–-8.630,  $P = 0.000$ ; 2 studies of ADL,  $MD = 1.800$ , 95% CI: 1.360–2.230,  $P = 0.000$ ]. Compared with hydergine, nimodipine had better scores in MMSE ( $MD = 2.170$ , 95% CI: 0.890–3.450,  $P = 0.001$ ) and ADL ( $MD = -5.160$ , 95% CI: -7.480–-2.840,  $P = 0.000$ ) in one study. The main side effects of nimodipine were cardio-cerebrovascular diseases, neuropsychiatric symptoms, abnormal skin reaction, gastrointestinal reactions and joint edema, et al. **Conclusions** Current study shows that the effect of nimodipine in the treatment of VaD may be superior to placebo and hydergine, but not better than donepezil. The results of systematic review still need more high-quality, multi-center and large-sample RCTs to further prove.

**【Key words】** Nimodipine; Dementia, vascular; Evidence-based medicine; Adverse drug reaction (not in MeSH)

血管性痴呆 (VaD) 是由各种脑血管病导致的严重认知功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。我国目前约有  $7 \times 10^6$  例老年期痴呆患者, 每年新增约  $300 \times 10^3$  例<sup>[2]</sup>, 其中血管性痴呆占 1/3, 仅次于阿尔茨海默病 (AD), 为痴呆发病的第二位病因<sup>[1-2]</sup>; 65 岁以上人群中其发生率为 1%~4%<sup>[3]</sup>, 80 岁以上人群该比例增至 14%~16%<sup>[4]</sup>。最近报道的一项关于血管性痴呆流行病学调查研究的 Meta 分析显示, 我国社区 55 岁以上人群患病率为 0.80%, 年发病率为 0.27%, 年病死率为 14.60%, 1980–2011 年我国血管性痴呆患病率和发病率均呈上升趋势, 并具有年龄相关性特点<sup>[5]</sup>。

目前业已确定的血管性痴呆病因有脑血管损害、脑白质疏松症 (LA)、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 (CADASIL)、脑萎缩呈阿尔茨海默病样病理改变等<sup>[6]</sup>, 其中, 脑血管损害占 50%<sup>[7]</sup>, 包括多发性缺血性卒中、分水岭区梗死、多发性腔隙性梗死、重要部位梗死 (如丘脑、海马、尾状核和角回)。治疗原则以积极治疗原发性脑血管病和改善认知功能障碍为主, 后者包括胆碱酯酶抑制剂 (如盐酸多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏等), 兴奋性氨基酸受体阻断剂 (如美金刚), 钙拮抗剂 (如尼莫地平), 以及麦角碱、抗氧化剂、维生素 E 等非特异性辅助治疗药物<sup>[8]</sup>。其中盐酸多奈哌齐的疗效已经多项临床研究证实<sup>[9-10]</sup>, 并被《中国痴呆诊疗指南》推荐用于血管性痴呆的治疗<sup>[1]</sup>。本文旨在系统收集并评价尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效和安全性, 以为其临床应用提供循证医学证据。

## 资料与方法

### 一、纳入标准

1. 研究类型 选择尼莫地平单药治疗血管性痴呆的随机对照临床试验作为本系统评价原始研究, 排除尼莫地平与其他药物联合治疗的临床研究。

2. 研究对象 本研究纳入患者血管性痴呆的诊断均符合美国精神障碍诊断与统计手册第 3 或 4 版 (DSM-III 或 DSM-IV)、国际疾病分类法-10 (ICD-10)、美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会 (NINDS-AIREN)、中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3) 或中华医学会神经病学分会等国内外认可的标准, 性别、年龄、种族、国籍和受教育程度不限。排除其他类型痴呆 [如阿尔茨海默病、路易体痴呆 (DLB)、额颞叶痴呆 (FTD)、混合性痴呆 (MD) 等] 或伴严重神经功能缺损 (如失语、认知功能障碍等) 患者, 以及合并严重心脏、肝脏、肾脏、造血系统或重症糖尿病和精神病患者。

3. 干预措施 本研究中试验组为尼莫地平单药治疗组 (尼莫地平组), 对照组为安慰剂或其他药物单药治疗组。

4. 结局指标 (1) 主要结局指标: 认知功能 [简易智能状态检查量表 (MMSE)] 和日常生活活动能力 [日常生活活动力量表 (ADL)] 改善程度。(2) 次要结局指标: 尼莫地平不良反应。

### 二、文献检索

分别以“nimodipine AND vascular dementia”和

“尼莫地平 AND 血管性痴呆”为检索式,经计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、英国 Cochrane 图书馆、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、科学引文索引(SCI),以及中国知识基础设施工程(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库等数据库;并人工检索《中华神经科杂志》、《临床神经病学杂志》等专业期刊,以及未发表的研究项目和会议资料;Google Scholar 等搜索引擎检索发表于互联网的相关文献和资料。检索时间为 1995 年 1 月-2015 年 3 月。

### 三、文献筛选和资料提取

根据纳入与排除标准,首先由两位研究者独立阅读获取文献之文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的临床研究;第二步对可能符合纳入标准的临床研究进行全文阅读,以确定是否符合纳入标准;第三步由两位研究者交叉核对结果,对有分歧难以确定的研究经研究小组讨论或由第三位研究者进一步评价再定取舍。对文献中资料存疑或资料缺失者,通过电话或信件与作者进行联系予以补充。对符合纳入标准的文献提取以下资料:(1)一般资料,包括文题、作者、发表日期、文献来源等。(2)研究特征,如研究对象的一般资料、各组的基线可比性、干预措施、观察时间等。(3)结局指标,如 MMSE 和 ADL 评分、尼莫地平不良反应等。

### 四、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据水平按照 Jadad 量表<sup>[11]</sup>质量标准进行评价。(1)随机分组序列的产生方法:2分,通过计算机或随机数字表法产生随机分组序列;1分,试验中提到随机分配但未交待随机序列的产生方法;0分,半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数分配方法等。(2)随机化隐藏:2分,医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、使用密封不透光信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法;1分,仅注明采用随机数字表法或其他随机分配方案;0分,交替分配、系列号、系列编码信封和任何不能阻止分配可预测性的措施,或者未采用随机化隐藏。(3)双盲法:2分,描述实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,诸如采用完全一致的安慰剂;1分,仅提及双盲但方法不恰当;0分,未提及盲法。(4)退出与失访:1分,对退出和失访病例数及其理由进行详细描述;0分,未提及退出或失访。凡质量评价 $\geq 4$ 分者

为高质量文献, $< 4$ 分者为低质量文献。本研究主要纳入高质量文献。

### 五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计量资料以均数差(MD)表示,计数资料以比值比(RR)表示,以 95%可信区间(95% CI)代表效应量,效应量的检验水平为 $\alpha = 0.05$ 。各项研究结果之间存在的异质性采用 $\chi^2$ 检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 < 50.000\%$ 时,为具有同质性,采用固定效应模型进行合并分析;当 $P \leq 0.1000$ 和 $I^2 \geq 50.000\%$ 时,为具有异质性,分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若各亚组之间存在统计学异质性而无临床异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,若异质性过大或无法寻找数据来源时,则采用描述性分析。

## 结 果

### 一、文献检索结果

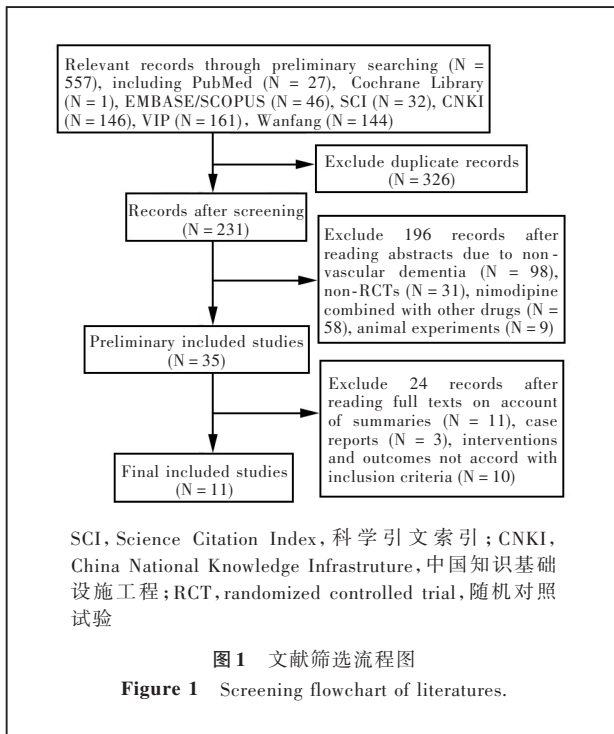
本研究经检索共获得相关文献 557 篇,排除重复文献 326 篇;根据纳入与排除标准,以及阅读文题和摘要排除非血管性痴呆临床研究、尼莫地平与其他药物联合治疗血管性痴呆临床研究、非随机对照临床试验和动物实验,初步纳入文献 35 篇;经仔细阅读全文后,排除综述、个案报道,以及干预措施和结局指标不符合纳入标准的文献[如干预措施为尼莫地平注射液,结局指标为韦氏成人智力量表中文修订版(WAIS-CR)等],最终共纳入文献 11 篇<sup>[12-22]</sup>,包括 10 项临床研究(1333 例血管性痴呆患者)。文献筛选流程及结果参见图 1。

### 二、纳入研究的基本信息和质量评价

本研究共纳入 11 篇文献 10 项临床研究。其中,尼莫地平与安慰剂随机对照临床试验 4 项、尼莫地平与盐酸多奈哌齐随机对照临床试验 5 项、尼莫地平与甲磺酸双氢麦角毒碱(喜得镇)随机对照临床试验 1 项;仅 2 项研究描述了具体随机方法。各项临床研究的基本信息参见表 1。根据 Jadad 量表质量评价标准,所纳入的 11 篇文献均被评为高质量文献,评分为 6 分者 3 篇<sup>[13-15]</sup>、5 分者 2 篇<sup>[12,22]</sup>、4 分者 6 篇<sup>[16-21]</sup>,各项临床研究的质量评价参见表 2。

### 三、Meta 分析结果

1. 尼莫地平与安慰剂的疗效比较 4 项临床研究中 3 项为尼莫地平与安慰剂随机对照试验<sup>[12,14-15]</sup>,余 1 项为尼莫地平与空白安慰剂随机对照试验<sup>[21]</sup>。



(1) MMSE 评分: 3 项尼莫地平与安慰剂随机对照临床试验均报告了 MMSE 评分结果, 各项研究之间不存在统计学异质性 ( $P = 0.290, I^2 = 19.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行合并分析; 结果显示: 尼莫地平对血管性痴呆患者精神智力水平的改善优于安慰剂 ( $MD = 0.270, 95\% CI: 0.070 \sim 0.460, P = 0.007$ ; 图 2)。1 项尼莫地平与空白安慰剂随机对照临床试验结果提示: 尼莫地平对血管性痴呆患者精神智力水平的改善优于空白安慰剂 ( $MD = 2.950, 95\% CI: 1.670 \sim 4.200; P = 0.000$ )。由于对照组不同, 各项研究之间存在异质性, 故不能合并分析, 但结果均提示尼莫地平在改善精神智力水平方面优于安慰剂 (药物或空白对照)。(2) ADL 评分: 1 项研究报告了尼莫地平与空白安慰剂治疗血管性痴呆的 ADL 评分, 结果显示: 尼莫地平对血管性痴呆患者日常生活活动能力的改善优于空白安慰剂 ( $MD = 5.800, 95\% CI: 2.480 \sim 9.120; P = 0.001$ )。1 项研究<sup>[13]</sup>分别报告了尼莫地平与安慰剂治疗血管性痴呆的日常生活活动能力指数 (Index ADL) 和工具性日常生活活动力量表 (IADL) 评分, 结果显示: 尼莫地平对血管性痴呆患者工具性日常生活活动能力的改善与安慰剂组无明显差异 (ADL Index:  $MD = -0.040, 95\% CI: -0.110 \sim 0.030, P = 0.230$ ; IADL 评分:  $MD = -0.080, 95\% CI: -0.110 \sim 0.000, P = 0.060$ )。两项研究 ADL 量表不同, 故不能进行合并分析, 但均提示

尼莫地平在改善血管性痴呆患者日常生活活动能力方面可能暂无确切疗效。

2. 尼莫地平与盐酸多奈哌齐疗效比较 共 5 项研究报告尼莫地平与盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效, 其中 4 项<sup>[16-19]</sup>观察时间为 12 周、1 项<sup>[20]</sup>为 24 周。(1) MMSE 评分: 5 项研究均报告了尼莫地平与盐酸多奈哌齐对改善血管性痴呆患者精神智力水平的疗效。其中 4 项研究观察时间为 12 周, 各研究之间不存在统计学异质性 ( $P = 0.170, I^2 = 40.000\%$ ), 因此采用固定效应模型进行合并分析; 其结果显示: 盐酸多奈哌齐对血管性痴呆患者精神智力水平的改善作用优于尼莫地平 ( $MD = -3.120, 95\% CI: -3.120 \sim -1.990, P = 0.000$ ; 图 3)。余 1 项研究观察时间为 24 周, 亦得出相同结果 ( $MD = -8.000, 95\% CI: -8.790 \sim -7.210; P = 0.000$ )。将 5 项研究合并分析, 各项研究之间存在统计学异质性 ( $P = 0.000, I^2 = 97.000\%$ ), 不能进一步合并, 提示观察时间 (疗程) 不同是导致结果差异的因素。为进一步探讨尼莫地平对改善血管性痴呆患者精神智力水平的疗效, 将上述 5 项研究中尼莫地平组患者治疗前后 MMSE 评分进行比较, 结果表明: 4 项观察时间为 12 周的研究之间无统计学异质性 ( $P = 0.480, I^2 = 0.000\%$ ), 故采用固定效应模型合并分析; 结果显示: 经尼莫地平治疗后, 血管性痴呆患者精神智力水平改善 ( $MD = -4.400, 95\% CI: -4.870 \sim -3.920, P = 0.000$ ; 图 4)。另 1 项观察时间为 24 周的研究也得出相同结果 ( $MD = -8.800, 95\% CI: -8.970 \sim -7.430; P = 0.000$ )。提示尼莫地平 and 盐酸多奈哌齐均具有改善血管性痴呆患者精神智力水平之功效, 且两种药物疗效相当。(2) ADL 评分: 有 2 项研究<sup>[16-17]</sup>比较了尼莫地平与盐酸多奈哌齐改善血管性痴呆患者日常生活活动能力的疗效, 观察时间均为 12 周, 二者之间不存在统计学异质性 ( $P = 0.180, I^2 = 44.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行合并分析; 结果显示: 尼莫地平对血管性痴呆患者日常生活活动能力的改善程度与盐酸多奈哌齐之间差异无统计学意义 ( $MD = 1.800, 95\% CI: 1.360 \sim 2.230, P = 0.000$ ; 图 5)。

3. 尼莫地平与甲磺酸双氢麦角毒碱疗效比较 仅 1 项研究<sup>[22]</sup>报告尼莫地平与甲磺酸双氢麦角毒碱对血管性痴呆的疗效。其结果显示: 尼莫地平对血管性痴呆患者精神智力水平 ( $MD = 2.170, 95\% CI: 0.890 \sim 3.450; P = 0.001$ ) 和日常生活活动能力 ( $MD = -5.160, 95\% CI: -7.480 \sim -2.840; P = 0.000$ ) 的

表 1 所纳入研究的基本信息

Table 1. General data of included studies

Study	Diagnostic standard	Group	N	Sex [case (%)]		Age ( $\bar{x} \pm s$ , year)	Intervention	Outcome	Duration (week)
				Male	Female				
Wang <sup>[12]</sup> (2012)	CCMD-3	Nimodipine	48	29 (60.42)	19 (39.58)	64.20 ± 5.10	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Placebo	MMSE, ADL	8
		Control	44	26 (59.09)	18 (40.91)	64.70 ± 4.80			
Pantoni, et al <sup>[13]</sup> (2000)	DSM-III-R	Nimodipine	128	63 (49.22)	65 (50.78)	73.70 ± 7.18	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Placebo	MMSE, CDR, et al	26
		Control	131	60 (45.80)	71 (54.20)	74.90 ± 6.43			
Pantoni, et al <sup>[14]</sup> (2000)	DSM-III-R	Nimodipine	45	20 (44.44)	25 (55.56)	75.10 ± 4.76	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Placebo	MMSE, CDR, et al	26
		Control	47	18 (38.30)	29 (61.70)	75.50 ± 6.52			
Pantoni, et al <sup>[15]</sup> (2005)	ICD-10	Nimodipine	121	70 (57.85)	51 (42.15)	75.20 ± 6.10	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Placebo	SCAG, MMSE, GDS	52
		Control	109	67 (61.47)	42 (38.53)	75.40 ± 6.00			
Yao <sup>[16]</sup> (2010)	CSN	Nimodipine	41	23 (56.10)	18 (43.90)	67.60 ± 11.80	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Donepezil 5 mg/d	MMSE, ADL, CDR	12
		Donepezil	41	25 (60.98)	16 (39.02)	69.40 ± 12.20			
Wang, et al <sup>[17]</sup> (2009)	DSM-IV	Nimodipine	16	22 (61.11)	14 (38.89)	61.60 ± 8.10	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Donepezil 5 mg/d	MMSE, ADL, CDR	12
		Donepezil	20						
Hu <sup>[18]</sup> (2013)	CSN	Nimodipine	42	48 (57.14)	36 (42.86)	58.70 ± 7.80	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Donepezil 5 mg/d	MMSE, ADL, CDR	12
		Donepezil	42						
Shen <sup>[19]</sup> (2010)	CSN	Nimodipine	40	51 (63.75)	29 (36.25)	64.81 ± 6.12	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Donepezil 5 mg/d	MMSE, ADL	12
		Donepezil	40						
Wang, et al <sup>[20]</sup> (2009)	CCMD-3	Nimodipine	60	38 (63.33)	22 (36.67)	65.80 ± 7.60	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Donepezil 5 mg/d	MMSE, ADL, CDR	24
		Donepezil	60	39 (65.00)	21 (35.00)	65.40 ± 7.90			
Chen <sup>[21]</sup> (2012)	NINDS-AIREN	Nimodipine	40	22 (55.00)	18 (45.00)	64.20 ± 2.11	Nimodipine 30 mg (3 times/d) Placebo	MMSE	24
		Placebo	40	21 (52.50)	19 (47.50)	52.20 ± 2.91			
Sui, et al <sup>[22]</sup> (2001)	DSM-IV	Nimodipine	59	31 (52.54)	28 (47.46)	77.60 ± 6.00	Nimodipine 40 mg (3 times/d) Hydergine 2 mg (3 times/d)	MMSE ADL	12
		Hydergine	59	30 (50.85)	29 (49.15)	76.50 ± 5.90			

CCMD-3, Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China Third Edition, 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 美国精神障碍诊断与统计手册; ICD-10, International Classification of Disease-10, 国际疾病分类法-10; CSN, Chinese Society of Neurology, 中华医学会神经病学分会 (指 2002 年中华医学会神经病学分会血管性痴呆诊断标准草案); NINDS-AIREN, National Institute of Neurological Disease and Stroke-Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, 美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; ADL, Activities of Daily Living, 日常生活活动能力量表; CDR, Clinical Dementia Rating Scale, 临床痴呆评价量表; SCAG, Sandoz Clinical Assessment-Geriatric, 老年临床评价量表; GDS, Geriatric Depression Scale, 老年抑郁量表

表 2 所纳入研究的质量评价

Table 2. Quality evaluation of included studies

Study	Random sequence generation	Randomization concealment	Blinding	Withdrawal and exit	Jadad (score)
Wang <sup>[12]</sup> (2012)	Random number table	Unclear	Unclear	None	5
Pantoni, et al <sup>[13]</sup> (2000)	Appropriate	Unclear	Double-blind	16.22%	6
Pantoni, et al <sup>[14]</sup> (2000)	Appropriate	Unclear	Double-blind	5.43%	6
Pantoni, et al <sup>[15]</sup> (2005)	Appropriate	Unclear	Double-blind	13.22%	6
Yao <sup>[16]</sup> (2010)	Unclear	Unclear	Unclear	None	4
Wang, et al <sup>[17]</sup> (2009)	Unclear	Unclear	Unclear	None	4
Hu <sup>[18]</sup> (2013)	Unclear	Unclear	Unclear	None	4
Shen <sup>[19]</sup> (2010)	Unclear	Unclear	Unclear	None	4
Wang, et al <sup>[20]</sup> (2009)	Unclear	Unclear	Unclear	None	4
Chen <sup>[21]</sup> (2012)	Unclear	Unclear	Unclear	None	4
Sui, et al <sup>[22]</sup> (2001)	Unclear	Unclear	Double-blind	None	5

改善作用均优于甲磺酸双氢麦角毒碱。

#### 4. 尼莫地平不良反应 本系统评价 10 项研究

中仅 1 项<sup>[16]</sup>未描述尼莫地平不良反应; 4 项研究未出现明显药物不良反应 (3 项<sup>[17-19]</sup>观察时间为 12 周、1 项<sup>[21]</sup>为 24 周)。其余 5 项研究<sup>[12-13, 15, 20, 22]</sup>均出现药物不良反应, 其中 1 项<sup>[13]</sup>观察时间为 26 周, 尼莫地平组不良事件发生率为 36.70%、严重不良事件发生率为 12.50%, 对照组分别为 43.50% 和 16.80%, 组间差异具有统计学意义 ( $P=0.040$ ); 1 项<sup>[15]</sup>观察时间为 52 周, 尼莫地平组与对照组不良反应发生率差异具有统计学意义 (31.85% 对 36.67%;  $RR=1.290$ , 95%CI: 1.030 ~ 1.610)。上述 5 项研究中 2 项<sup>[13, 15]</sup>报告的药物不良反应主要包括心脑血管意外、神经精神症状、胃肠道反应和皮肤异常反应等; 3 项<sup>[12, 20, 22]</sup>仅为轻微药物不良反应, 并未影响试验进程和结果, 其中 1 项<sup>[12]</sup>观察时间为 8 周, 治疗过程中出现关节水肿和短暂性低血压, 发生率均为 8.33% (2/24); 1 项<sup>[20]</sup>观察时间为 24 周, 临床表现为头晕和胃肠道反应, 发生率均为 3.33% (2/60); 1 项<sup>[22]</sup>观察时间为 12 周, 主要为面色潮红、便秘和嗜睡, 总发生率为 21.67% (13/60)。

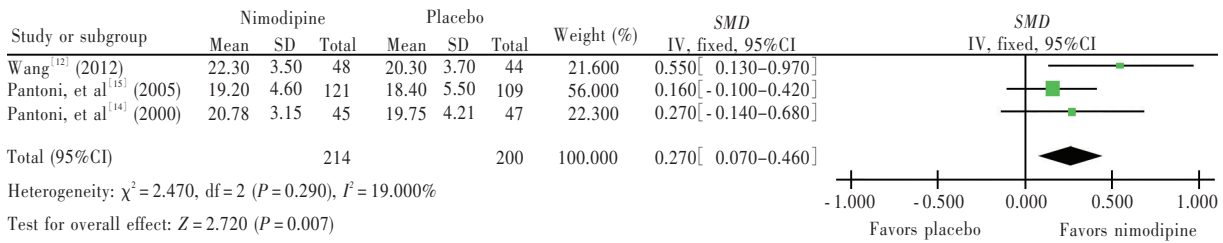


图2 尼莫地平与安慰剂治疗血管性痴呆的MMSE评分森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of MMSE scores between nimodipine and placebo.

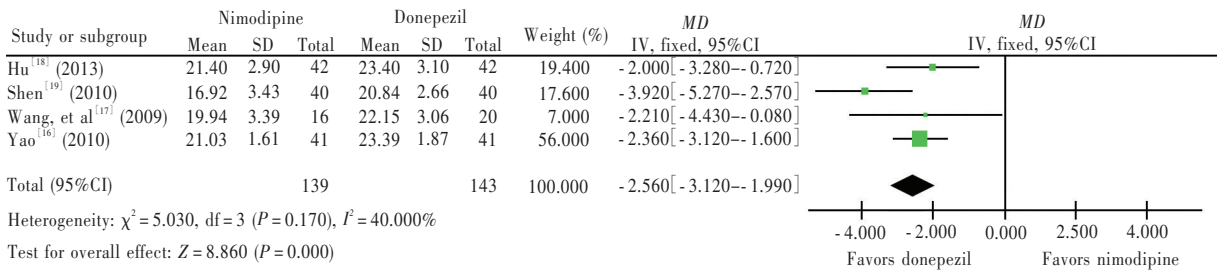


图3 尼莫地平与盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的MMSE评分森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of MMSE scores between nimodipine and donepezil.

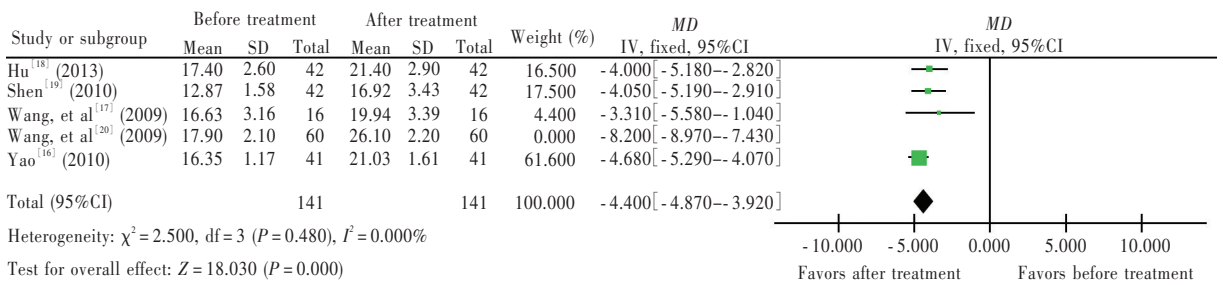


图4 尼莫地平治疗血管性痴呆的MMSE评分森林图

Figure 4 Forest plot of comparison of MMSE scores before and after nimodipine treatment.

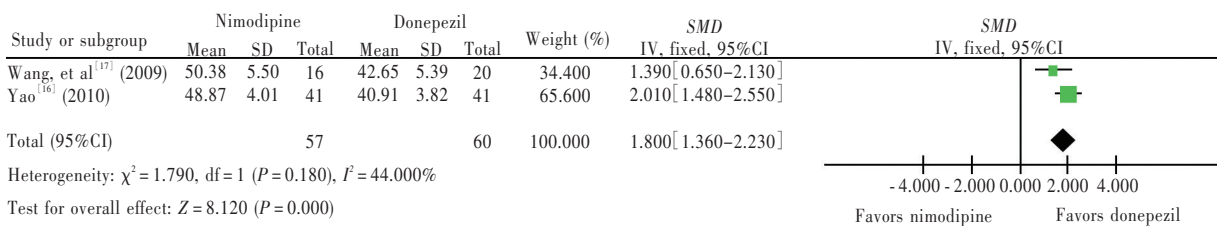


图5 尼莫地平与盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的ADL评分森林图

Figure 5 Forest plot of ADL scores between nimodipine and donepezil.

## 讨 论

血管性痴呆的发生机制可能与病变部位有关。脑血管病发生在额叶、颞叶或边缘系统等可导致认知功能障碍,引起患者记忆力、注意力、言语功能、计算力、执行功能障碍<sup>[23]</sup>;其分子水平发生机制为脑缺血或脑出血早期神经细胞兴奋性氨基酸水平升高,激活突触后膜N-甲基-D-天冬氨酸受体

(NMDAR),该受体对钙离子通透性较高,导致大量钙离子内流,产生兴奋性毒性;至脑血管病后期,由于神经细胞死亡,NMDAR水平降低,突触传递功能损害,最终导致认知功能障碍<sup>[24-25]</sup>。

尼莫地平为1,4-二氢吡啶类L型电压依赖性钙拮抗剂,通过减少钙离子内流、抑制血管平滑肌收缩、缓解血管痉挛,从而保护神经元、改善脑供血、减少自由基产生,进而减轻或延缓患者认知损害程

度<sup>[26-27]</sup>。本研究对尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效进行系统评价,结果显示:尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效优于安慰剂和甲磺酸双氢麦角毒碱,与盐酸多奈哌齐疗效相当。

本系统评价与 Lopez-Arrieta 和 Birks<sup>[28]</sup>的研究结果不尽一致。后者的研究共纳入 9 项关于尼莫地平单药治疗血管性痴呆的随机对照临床试验(包括发表和未发表文献)共 2492 例患者,尼莫地平剂量为 90 或 180 mg/d,观察时间为 12~24 周,其结果显示:尼莫地平改善老年临床评价量表(SCAG)、临床总体印象量表(CGI)评分和认知功能之疗效明显优于安慰剂组,但对日常生活活动能力的疗效与安慰剂组无明显差异。

本系统评价仅纳入公开发表的临床研究,可能有一些尚未发表的研究数据未纳入,故导致资料检索偏倚。所纳入的 10 项研究中仅 2 项具体描述了随机方法,但未描述随机化隐藏的具体方法,1 项未描述药物不良反应,1 项从不同角度发表 2 篇文献。上述这些因素均是导致研究质量偏倚、报告偏倚、发表偏倚的原因。在本研究所纳入的研究中,血管性痴呆的诊断分别采用 DSM-III 或 DSM-IV、ICD-10、CCMD-3、中华医学会神经病学分会等不同标准,也可能导致结果的差异。而且,各项研究均非大样本随机对照临床试验。因此,在今后的研究中应严格遵循随机对照试验原则,正确选择试验方法,详细描述随机化方法、随机化隐藏、盲法、撤出和退出病例数及药物不良反应等情况。

综上所述,本系统评价证实尼莫地平改善血管性痴呆患者精神智力水平的疗效优于安慰剂,而与盐酸多奈哌齐相当;在改善日常生活活动能力方面与安慰剂无明显差异;尼莫地平对患者精神智力水平和日常生活活动能力的改善均优于甲磺酸双氢麦角毒碱;尼莫地平治疗过程中可能出现心脑血管事件、神经精神症状等不良反应,临床实践中应予以注意。本研究可能存在一定偏倚,尚待更多高质量、多中心、大样本随机对照临床试验加以验证。

#### 参 考 文 献

- [1] Tian JZ. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and other dementias. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 20-22. [田金洲. 中国痴呆诊疗指南. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 20-22.]
- [2] Jia JP, Wang YH, Zhang CD, Ding XS, Zhang ZX, Zhang XJ, Li YS, Yang X, Wang K, Xiao SF, Chen XC, Zhou AH, Luo BY, Tang MN, Xu JT, Zhang JJ, Peng DT, Cai XJ, Wei CB. Chinese guidelines for diagnosis and management of cognitive impairment and dementia (I): dementia diagnostic procedures. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91:577-581. [贾建平, 王荫华, 张朝东, 丁新生, 张振馨, 张晓君, 李焰生, 杨莘, 汪凯, 肖世富, 陈晓春, 周爱红, 罗本燕, 唐牟尼, 徐江涛, 章军建, 彭丹涛, 蔡晓杰, 魏翠柏. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆诊断流程. 中华医学杂志, 2011, 91:577-581.]
- [3] Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (1):CD004395.
- [4] Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin N Am*, 2002, 86:477-499.
- [5] Qu YJ, Zhuo L, Wang HL, Zhan SY. Epidemiological characteristics of vascular dementia among community-dwellings aged 55 plus in mainland China: a Meta-analysis of studies published between 1980 and 2011. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2013, 8:533-543. [曲艳吉, 卓琳, 王华丽, 詹思延. 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. 中国卒中杂志, 2013, 8:533-543.]
- [6] Jia JJ, Wang LN, Tang HC. Pathogenesis of vascular dementia. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2000, 2: 139-142. [贾建军, 王鲁宁, 汤洪川. 血管性痴呆的发病机制. 中华老年心脑血管病杂志, 2000, 2:139-142.]
- [7] Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 1997, 244:135-142.
- [8] Bousser MG, Chabriat H. Vascular dementia. *Bull Acad Natl Med*, 2012, 196:409-428.
- [9] Ma Z, Chen Y, Feng WY. A system review of efficacy of donepezil in treatment of vascular dementia. *Zhongguo Xin Yao Za Zhi*, 2013, 22:569-576. [马卓, 陈月, 冯婉玉. 多奈哌齐治疗血管性痴呆临床疗效的系统评价. 中国新药杂志, 2013, 22:569-576.]
- [10] Zhao J, Gou YJ, Peng XL, Yan W, Xie SP, Fan CX. Donepezil in the treatment of senile vascular dementia: a systematic review. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi*, 2011, 11:1280-1289. [赵静, 苟云久, 彭小兰, 严雯, 谢守嫻, 范彩霞. 多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的系统评价. 中国循证医学杂志, 2011, 11:1280-1289.]
- [11] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [12] Wang SF. The clinical efficacy of nimodipine in 48 cases with vascular dementia. *Yi Xue Qian Yan*, 2012, 3:9-10. [王淑芳. 尼莫地平治疗血管性痴呆 48 例效果观察. 医学前沿, 2012, 3:9-10.]
- [13] Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci*, 2000, 175:116-123.
- [14] Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, Bianchi C, Beneke M, Erkinjuntti T, Wallin A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci*, 2000, 175:124-134.
- [15] Pantoni L, del Ser T, Sogliani AG, Amigoni S, Spadari G, Binelli D, Inzitari D. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 2005, 36:619-624.
- [16] Yao HM. Comparison of clinical efficacy of donepezil hydrochloride vs. nimodipine in the treatment of vascular dementia. *Zhongguo Yao Fang*, 2010, 21:4181-4183. [姚红梅. 盐酸多奈哌齐与尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效比较. 中国药房, 2010, 21:4181-4183.]
- [17] Wang ZG, Peng AX, Zhang GH, Sun FH, Hu WL. Comparative effect of donepezil and nimodipine on vascular dementia. *Zhonghua*

- Quan Ke Yi Xue, 2009, 7:947-948.[王忠功, 彭爱学, 张广慧, 孙奉辉, 胡文立. 盐酸多奈哌齐与尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效观察. 中华全科医学, 2009, 7:947-948.]
- [18] Hu DR. Comparison of clinical efficacy of donepezil hydrochloride and nimodipine on cognitive impairment of vascular dementia. Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 16:35-36.[胡德荣. 盐酸多奈哌齐与尼莫地平治疗血管性痴呆认知功能损伤疗效分析. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16:35-36.]
- [19] Shen J. The clinical efficacy of nimodipine on vascular dementia. Zhongguo Zhong Yi Yao Zi Xun, 2010, 2:168.[沈健. 尼莫地平治疗血管性痴呆的效果分析. 中国中医药咨讯, 2010, 2:168.]
- [20] Wang YF, Wang QD. The efficacy of nimodipine and donepezil in treatment of vascular dementia: a randomized controlled study. Shandong Yi Yao, 2009, 49:61-62.[王玉芬, 王庆德. 尼莫地平与多奈哌齐治疗血管性痴呆的随机对照研究. 山东医药, 2009, 49:61-62.]
- [21] Chen GM. The efficacy of nimodipine on vascular dementia. Neimenggu Zhong Yi Yao, 2012, 31:90.[陈光明. 尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效观察. 内蒙古中医药, 2012, 31:90.]
- [22] Sui CP, Shen SH, Wang J. Comparison of efficacy between nimodipine and hydergine in the treatment of vascular dementia. Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue, 2001, 9:175-177.[隋翠萍, 沈世豪, 王君. 尼莫地平与喜得镇治疗血管性痴呆的疗效比较. 中国临床神经科学, 2001, 9:175-177.]
- [23] Wu J. Neurology. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 8.[吴江. 神经病学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 8.]
- [24] Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Olier J, Masdeu JC. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. Stroke, 2010, 41:2889-2893.
- [25] Yao GE, Wang JZ, Chen ME. Relationship between hippocampal NMDA receptor and cognitive impairment of vascular dementia rat model. Di San Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 24:1408-1410.[姚国恩, 王景周, 陈曼娥. 血管性痴呆大鼠认知障碍的NMDAR机制研究. 第三军医大学学报, 2002, 24:1408-1410.]
- [26] Nimrich V, Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. Br J Pharmacol, 2013, 169:1203-1210.
- [27] Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amenta F. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. Clin Exp Hypertens, 2008, 30:744-766.
- [28] Lopez-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (7): CD000147.

(收稿日期: 2015-06-04)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(四)

TAR DNA 结合蛋白 TAR DNA-binding protein(TDP)  
 进行性非流利性失语 progressive non-fluent aphasia(PNFA)  
 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)  
 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)  
 抗神经节苷脂抗体 anti-ganglioside antibody(AGA)  
 抗酸杆菌 acid-fast bacilli(AFB)  
 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶  $\alpha 1$ -antitrypsin( $\alpha 1$ -AT)  
 抗中性粒细胞胞质抗体  
 anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)  
 科学引文索引 Science Citation Index(SCI)  
 可逆性后部白质脑病综合征  
 posterior reversible leukoencephalopathy syndrome(PRES)  
 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)  
 肯德尔和谐系数 Kendall's coefficient of concordance(KCC)  
 快速眼动睡眠期行为障碍  
 rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)  
 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)  
 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)  
 老年临床评价量表  
 Sandoz Clinical Assessment-Geriatric(SCAG)  
 老年抑郁量表 Geriatric Depression Scale(GDS)  
 临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)  
 临床总体印象量表 Clinical Global Impression(CGI)  
 路易体痴呆 dementia with Lewy bodies(DLB)  
 路易小体 Lewy body(LB)

路易小体型老年痴呆  
 senile dementia of Lewy body type(SDLT)  
 美国阿尔茨海默病学会国际会议  
 Alzheimer's Association International Conference(AAIC)  
 美国宾夕法尼亚大学嗅觉识别测验  
 University of Pennsylvania Smell Identification Test(UPSIT)  
 美国儿科学会 American Academy of Pediatrics(AAP)  
 美国国家老龄化研究所 National Institute on Aging(NIA)  
 美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会  
 National Institute on Aging-Alzheimer's Association  
 (NIA-AA)  
 美国国立神经病学与卒中研究所-加拿大卒中网  
 National Institute of Neurological Disease and  
 Stroke-Canadian Stroke Network(NINDS-CSN)  
 美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学研究  
 国际协会  
 National Institute of Neurological Disease and Stroke-  
 Association International pour la Recherche et  
 l'Enseignement en Neurosciences(NINDS-AIREN)  
 美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-  
 阿尔茨海默病及相关疾病协会  
 National Institute of Neurological and Communicative  
 Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related  
 Disorders Association(NINCDS-ADRDA)  
 美国国立卫生研究院卒中量表  
 National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)