

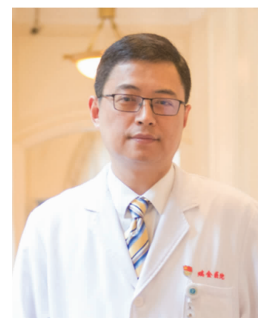
神经疾病治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002863

针刺结合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效的 Meta分析

汤 然¹, 项琼瑶², 任汝静¹, 王 刚¹

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 1. 神经内科; 2. 针灸科, 上海 200025)



【摘要】目的:综合分析针刺结合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的临床疗效。**方法:**检索中国学术期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、PubMed、Web of Science(SCI)数据库关于针刺结合盐酸多奈哌齐治疗 AD 的相关文献,检索时间均为建库至 2021 年 2 月 17 日。对入选文献提取认知量表、日常生活能力量表评分资料,计算治疗前后各量表评分差值及其标准差,并使用 RevMan5.4 软件进行数据分析。**结果:**共纳入 7 个随机对照临床试验,患者共计 425 例。Meta 分析结果提示针药结合治疗在改善 AD 患者 MMSE 评分($MD=0.52$, $95\%CI=0.18\sim0.86$)及 ADAS-Cog 评分($MD=-1.78$, $95\%CI=-2.47\sim-1.10$)方面优于多奈哌齐单用。根据 GRADE 方法评价,MMSE、ADAS-Cog 量表评分为低质量证据,MoCA、ADL 量表评分为极低质量证据。**结论:**现阶段的临床证据表明针刺结合多奈哌齐治疗 AD 比单纯应用多奈哌齐更有优势,但因存在文献研究质量不高、样本量小等诸多局限,仍需更多高质量、大样本的临床试验进一步验证。

【关键词】针刺;多奈哌齐;阿尔茨海默病;Meta 分析**【中图分类号】**R749.16**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-03-13

Effectiveness of acupuncture combined with donepezil for Alzheimer's disease: a Meta-analysis

Tang Ran¹, Xiang Qiongyao², Ren Rujing¹, Wang Gang¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Acupuncture,

Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Objective: To evaluate the effectiveness of acupuncture combined with donepezil for Alzheimer's disease (AD). **Methods:** China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, Chinese BioMedical Literature Database (CBM), PubMed and Web of Science were searched for relevant randomized controlled trials (RCTs) from inception to February 17, 2021. The score data of cognitive scale and daily living ability scale were extracted from the selected literature, and the difference and standard deviation of each

作者介绍: 汤 然, Email: hellotangran@163.com,

研究方向: 神经变性疾病。

通信作者: 王 刚, 博士, 主任医师, 博士生导师, 现任上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科副主任。曾先后赴加拿大多伦多大学医学院运动障碍中心和美国埃默多大学医学院神经变性疾病中心从事临床进修和博士后研究。中国神经科学学会神经退行性疾病分会常委兼秘书长、中国老年医学学会认知障碍分会常委、中华医学会神经病学分会认知障碍学组委员、中国医师协会神经内科分会委员兼第一届青委会副主委、中国医师协会老年医学分会青年委员、中国医师协会神经内科分会脑和脊髓损伤专委会委员、中国人脑组织库协作联盟学术委员会委员、中国微循环学会神经变性病专委会分子影像学组常委、中华医学会老年医学分会青年委员、*Journal of Alzheimer's disease* 副主编、*Genes & Diseases* 编委; 发表 SCI 论文 80 余篇, 主编(译)神经病学(PD/AD)专著 5 本, 获 8 项省部级科研成果奖励; 第二届中国杰出神经内科青年医师、上海医苑新星杰出青年医学人才、上海市曙光学者、上海市浦江人才。研究方向: 神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。Email: wgneuron@hotmail.com。
基金项目: 上海市综合医院中西医结合专项资助项目(编号: ZHYY-ZXYJHXX-202006)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210615.1925.004.html>

(2021-06-16)

scale before and after treatment were calculated, and the data were analyzed by RevMan 5.4 software. **Results:** In total, 7 RCTs involving 425 participants were included in the study, 212 in observation group and 213 in control group. Meta-analysis showed that acupuncture plus donepezil therapy was superior to donepezil alone in improving MMSE ($MD=0.52$, $95\%CI=0.18$ to 0.86) and ADAS-Cog ($MD=-1.78$, $95\%CI=-2.47$ to -1.10) scores of AD patients. On the basis of GRADE system, scores of MMSE and ADAS-Cog were evaluated as low-quality while those of MoCA and ADL were critically low-quality. **Conclusion:** Current RCTs evidence indicates that combination of acupuncture and donepezil may perform better on improving cognitive function of AD patients than donepezil alone. Further large-sample RCTs, however, are still in desperate need to be carried. **【Key words】**acupuncture; donepezil; Alzheimer's disease; Meta-analysis

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种好发于老年群体、慢性进行性发展的神经退行性疾病,也是造成认知障碍最常见的原因。年龄是 AD 最重要的危险因素;随着年龄的增长,AD 的发病率逐渐攀升。目前,全世界约有 4 000 万痴呆患者,这一数字预计将于 2040 年增至 8 100 万^[1-2]。国内 AD 的患病率同样不容乐观。过去 20 年,由于中国社会日趋老龄化,AD 患者的数量随之攀升。据第六次人口普查,65 岁及以上人口占总人口的 8.87%,较 2000 年上升 1.91%。与此同时,AD 患者增加近 1 倍 (目前约 700 万),给家庭和社会都带来了极大的负担^[3-4]。

迄今为止,尚缺乏行之有效的药物阻止甚至逆转 AD 患者神经元变性,这仍是 AD 治疗所面对的最大瓶颈。因此,药物联合非药物治疗来维持和改善患者的认知功能及日常生活能力在 AD 干预中便显得弥足轻重^[5]。其中,针刺联合多奈哌齐 (简称针药) 治疗被证明能够改善 AD 模型小鼠脑内糖代谢水平、 β -淀粉样蛋白沉积,进而改善小鼠学习记忆能力^[6]。但针药治疗应用于 AD 患者的临床效果尚无定论,因此本文检索整理已经发表的针药对照多奈哌齐单用治疗 AD 的随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT) 结果进行荟萃分析,以期药物联合非药物治疗 AD 寻找更优方案。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

根据 PICOS 原则 (研究对象、干预、比较、结局和研究设计) 制定检索策略。检索中国学术期刊全文数据库 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、PubMed、web of Science (SCI) 数据库从建库至 2021 年 2 月 17 日发表的针刺治疗阿尔茨海默病的临床研究文献,语言不限。使用“针刺”“针药”“电针”“穴位”“头针”“耳针”“穴道”“阿尔茨海默病”“老年痴呆”等检索词在中文数据库进行关键词检索;采用“Acupuncture”“Electroacupuncture”“Needling”“Auriculotherapy”“Senile Dementia”“Alzheimer's Disease”“Dementia, Alzheimer Type”等检索词在英文数据库进行关键词检索,同时对检索出来的文献通过查阅其参考文献扩大检索范围。文献中含有“随机”“分组”即可视为 RCT。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:采用针药结合治疗 AD 的

RCT 研究,无论是否使用盲法。②研究对象:采用公认、明确的 AD 诊断标准。患者的年龄、性别、病例来源不限。③干预措施:观察组采用针刺 (涵盖电针、耳针、头针等针刺方法;无论穴位配伍) 结合多奈哌齐治疗;对照组采用单纯多奈哌齐治疗 (可合并假针刺治疗)。

1.2.2 排除标准 ①自身对照研究;②诊断标准、疗效评定不明确;③试验纳入对象未排除引起认知障碍的其他疾病 (如脑血管疾病);④干预措施除针刺、多奈哌齐外合并其他疗法 (如书法疗法、认知功能训练、中药、经颅电刺激等);⑤重复发表或相似文献。

1.3 结局指标 ①主要结局指标:简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分。②次要结局指标:蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分;阿尔茨海默病评价量表-认知分量表 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-Cog) 评分;日常生活能力量表 (activity of daily living scale, ADL) 评分。③不良反应:针刺治疗的不良反应包括晕针、皮下出血、断针等;多奈哌齐的不良反应包括腹泻、肌肉痉挛、乏力、恶心、呕吐和失眠等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估

参考 Cochrane 干预措施系统评价手册 (6.1 版), 采用 RevMan 5.4 软件的风险偏倚评估工具进行质量评价。由 2 名研究员独立对所纳入的 RCT 研究作出偏倚风险评估,若结论不一致,则通过讨论或引入第 3 位研究员判断来解决分歧。

1.5 资料提取及统计学处理

对各入选文献提取第一作者、发表年份、样本例数、诊断标准、干预时程、具体干预措施、各结局指标评分等资料,计算治疗前后各量表评分差值及其标准差。使用 RevMan 5.4 软件对纳入的 RCT 研究进行统计学分析。计算各量表评分治疗前后差值的均数差 (mean difference, MD) 及其 95% CI。评估各研究间异质性大小采用 Q 检验 (卡方检验) 和异质性检验,若 $P \geq 0.1$ 或 $P \leq 50\%$, 说明各研究间存在异质性的可能小,则采用固定效应模型进行分析;否则,说明研究间存在异质性^[7],则采用随机效应模型进行分析,必要时采用敏感性分析来检验结果的稳定性,若异质性过大、不能判断其来源则改为描述性分析。

1.6 证据水平评价

采用 GRADE 方法^[8-10]分析证据质量及推荐等级 (GRADE Pro 软件),将证据水平划分为 4 个等级:①高级:非常确信真实的效应值接近效应估计;②中级:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性;③低级:真实值可能与估计值大不相同;④极低级:真实值很可能与估计值大不相同。当出现偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚中 1 项或多项因素时,证据水平下调 (根据严重程度降级程度亦不同),同时,当出现①效应值很大;②计量-效应关系;③可能降低疗效的混杂因素,证据质量亦可升级。

2 结果

2.1 文献检索

根据检索策略,各数据库共检索文献 4 365 篇,其中包括中文文献 3 357 篇,英文文献 1 008 篇。阅读标题、摘要后,剔除重复、个案、综述文献,根据纳入标准和排除标准进行初步筛选,共得 22 篇。逐一通读全文后,最终 RCT 文献 7 篇,其中英文 2 篇,中文 5 篇。筛选流程及结果如图 1 所示。

2.2 文献特征

共纳入 7 个随机对照临床试验,患者共计 425 例。其中,

试验组 212 例,对照组 213 例。纳入文献基本特征见表 1。具体干预措施见表 2。

7 项研究中,3 项^[12-13,16]RCT 的诊断采用精神疾病诊断与统计手册(diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV,DSM-IV)有关标准,2 项^[15,17]采用美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会发布的诊断标准(NIA-AA),1 项^[11]采用 2011 年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)的相关诊断标准,1 项^[14]同时参考 DSM-V 和 NIA-AA 标准。

2.3 文献质量评价结果

纳入的 7 项研究均有交代基线资料的可比性,试验预先

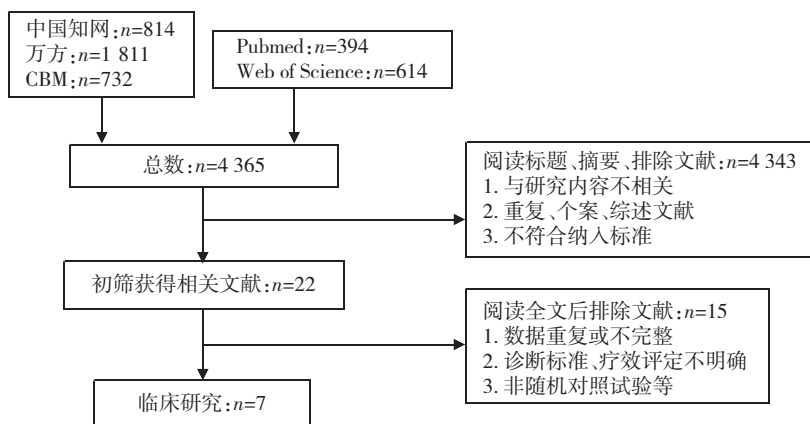


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献特征表

文献来源	样本例数 试验/对照	诊断标准	治疗 时间	年龄/岁		病程/月		评价指标	P 值
				试验组	对照组	试验组	对照组		
王月花等 ^[11] (2020)	31/30	NINCDS-ADRDA	8周	72.74 ± 8.36	75.77 ± 7.03	36.0	30.0	1. MMSE	<0.05
								2. ADAS-Cog	<0.05
林鸿 ^[12] (2016)	30/30	DSM-IV	12周	73.20 ± 4.81	71.60 ± 5.22	53.70 ± 5.92	61.30 ± 8.46	1. MMSE	0.012
								2. ADL	0.017
								3. ADAS-Cog	0.017
李琼超 ^[13] (2014)	30/30	DSM-IV	8周	/	/	/	/	1. MMSE	0.952
								2. ADL	0.393
								3. ADAS-Cog	0.871
何晓慧 ^[14] (2018)	30/30	NIA-AA; DSM-V	12周	67.53 ± 5.54	68.37 ± 5.32	21.83 ± 8.84	23.27 ± 7.71	1. MMSE	0.046
								2. MoCA	0.038
秦海 ^[15] (2020)	34/35	NIA-AA	8周	69.85 ± 5.58	69.74 ± 5.62	64.92 ± 26.64	61.08 ± 29.76	1. MMSE	0.045
								2. MoCA	0.022
								3. ADL	0.019
Wang Y ^[16] (2014)	27/28	DSM-IV	20 d	70.3 ± 8.0	70.7 ± 9.1	5.0 ± 1.1	5.8 ± 0.6	1. MMSE	<0.01
								2. ADAS-Cog	<0.01
								3. ADL	<0.01
Xia KP ^[17] (2020)	30/30	NIA-AA	8周	61.0 ± 8.0	62.0 ± 7.0	51.8 ± 26.7	54.9 ± 25.4	1. MoCA	<0.05
								2. ADAS-Cog	<0.05
212/213				P < 0.01, df = 5		P < 0.01, df = 5			

注:对各文献的受试者年龄、病程采用双因素方差分析,发现各文献间存在明显统计学差异(P<0.01)

指定的结局指标均有报告。有 2 项^[11,17]研究提及用信封来隐藏随机分组情况。有 2 项^[11,15]存在脱落患者(试验组共 2 例,对照组共 2 例)。各研究均有说明随机化方法,其中 4 项^[12,14-16]研究采用随机数字表法产生随机序列,2 项^[11,17]采用计算机

生成随机序列,1 项^[13]采用抽签法。由于针刺治疗的特殊性,7 项试验均未提及分配隐藏、受试者盲法,1 项^[11]试验提及对结局评价者使用盲法。纳入文献的风险偏倚总结如图 2、图 3 所示。

表 2 纳入文献中针刺治疗具体干预措施

文献来源	干预措施		针刺方法	针刺穴位	留针时间/ min
	试验组	对照组			
王月花等 ^[11] (2020)	电针(3 次/周); 多奈哌齐(用量同入组前)	多奈哌齐 (用量同入组前)	电针 2 Hz, 1~2 mA 埋针	百会、印堂、双侧头临泣、双侧 率谷、双侧风池;双侧合谷、双 侧曲池、双侧足三里、双侧太冲	20
林鸿 ^[12] (2016)	针刺(5 次/周); 多奈哌齐(5 mg, Qd)	多奈哌齐(5 mg, Qd)	单纯针刺	四神针(百会前后左右各 1.5 寸)、脑三针(脑户+双侧脑空)、 智三针(神庭+双侧本神)、颞三 针(耳尖直上 2 寸,前后各 1 寸)	30
李琼超 ^[13] (2014)	针刺(5 次/周); 多奈哌齐(5 mg, Qd)	多奈哌齐(5 mg, Qd)	单纯针刺	百会、大椎、大杼、肺俞、心俞、 肝俞、脾俞、肾俞、中脘、天枢、 关元、足三里、下巨虚	30
何晓慧 ^[14] (2018)	针刺(6 次/周); 多奈哌齐(5 mg, Qd)	多奈哌齐(5 mg, Qd)	温针灸	主穴:百会、大椎、至阳、命门穴 配穴:肾俞、悬钟、太溪	30
秦海 ^[15] (2020)	针刺(6 次/周); 多奈哌齐(5~10 mg, Qd)	多奈哌齐(5~10 mg, Qd)	单纯针刺	百会、水沟、大椎、风府、风池、 情感区	30
Wang Y ^[16] (2014)	针刺(1 次/d); 多奈哌齐(5~10 mg, Qd)	多奈哌齐(5~10 mg, Qd)	单纯针刺	冠状缝、矢状缝、人字缝、额颞缝	30
Xia KP ^[17] (2020)	电针(1 次/d); 多奈哌齐(5 mg, Qd)	多奈哌齐(5 mg, Qd)	电针 10 Hz/50 Hz, 0.5~5.0 mA	百会、风府	40

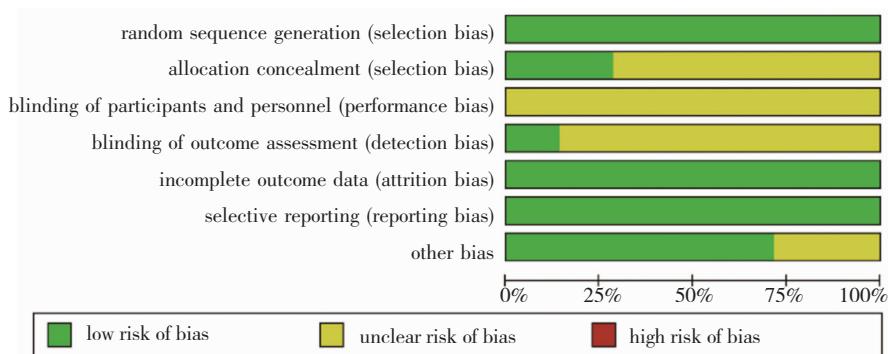


图 2 纳入文献质量评价结果

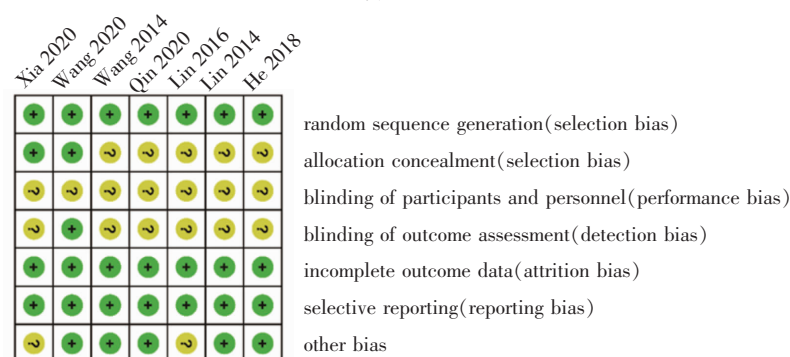


图 3 纳入文献质量评价结果

2.4 临床疗效评价

2.4.1 认知功能改善效果分析 为了评价针药治疗对 AD 患者认知功能的改善效果,本文对各研究的 MMSE、MoCA、ADAS-Cog 评分进行了 Meta 分析。7 项 RCT 中,有 6 项^[11-16]研究对患者进行了 MMSE 评分(图 4),共纳入病例 365 例,其中试验组 182 例,对照组 183 例,Meta 分析结果为 $P=0.18$, $I^2=34\%$,表明纳入的研究间具有同质性,采用固定效应模型分析,算得 $MD=0.52$,95%CI=0.18~0.86,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。有 3 项^[14-15,17]研究对患者进行了 MoCA 评分(图 5),共纳入病例 189 例,试验组 94 例,对照组 95 例。由于异质性较大 ($P=96\%$, $P<0.1$),故采用随机效应模型合并分析,算得 $MD=3.52$,95%CI=-0.54~7.58,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。因研究数量有限,故未能进行回归分析。敏感性分析发现,当剔除 Xia KP 等^[17]的研究后合并效应量改变较明显,且异质性明显降低,提示该篇文献影响了结果的稳定性。有 5 项^[11-13,16-17]研究报道了 ADAS-Cog 评分情况(图 6),各研究间资料同质性较好 ($I^2=0\%$, $P=0.46$),故采用固定效应模型,算得 $MD=-1.78$,95%CI=-2.47~-1.10,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。结合 MMSE、ADAS-Cog 分析结果,表明常规西药治疗结合针刺或可进一步改善患者的认知功能。

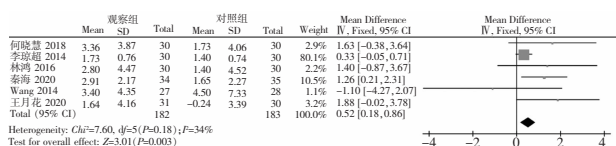


图 4 试验组与对照组 MMSE 评分治疗前后差值比较的森林图

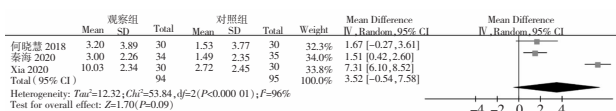


图 5 试验组与对照组 MoCA 评分治疗前后差值比较的森林图

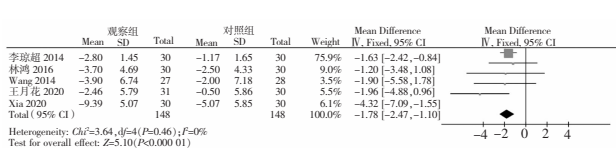


图 6 试验组与对照组 ADAS-Cog 评分治疗前后差值比较的森林图

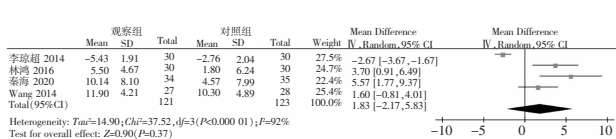


图 7 试验组与对照组 ADL 评分治疗前后差值比较的森林图

2.4.2 ADL 评分分析 所有纳入文献中,有 4 项^[12-13,15-16]RCT 采用 ADL 量表以评价针药治疗对 AD 患者生活能力的改善情况,共计病例 184 例,其中试验组 121 例,对照组 123 例。由于各研究间异质性较大 ($I^2=92\%$, $P<0.1$),故采用随机效应模型。Meta 分析结果为 $MD=1.83$,95%CI=-2.17~5.83,差异无统计学意义 ($P>0.05$),尚不能说明针药结合治疗对 AD 患者的日常生活能力改善情况优于多奈哌齐单用。敏感性分析发现,当剔除李琼超 2014^[13]等的研究后效应量改变较明显,且异质性明显降低,提示该篇文献影响了结果的稳定性。

2.4.3 安全性分析 纳入的研究中,共有 4 篇^[12-14,17]文献对治疗的安全性进行了观察,其中有 3 篇明确指出了评估指标:血常规、肝肾功能、心电图及血压心率,均未见异常。

2.5 GRADE 评价结果

针药结合治疗 AD 在改善患者 MMSE、ADAS-Cog 量表评分方面数据质量为低,在改善 MoCA、ADL 量表评分方面证据质量为极低(表 3)。

3 讨论

3.1 结果解读

首先,Meta 分析结果提示研究之间存在一定临床异质性,其可能原因在于:①患者年龄组成差异,所处病程不同(表 1);②针刺干预具体操作方式的差异,如穴位配伍、留针时间、治疗总疗程、治疗频率、辅助方式(如电针、温针)等(表 2)。

其次,对比针药联合对照多奈哌齐单用对 AD 患者认知能力的改善效果,MMSE、ADAS-Cog 与 MoCA 评分的分析结果存在一定差异。结合 MMSE、ADAS-Cog 分析结果(均 $P<50\%$, 异质性较小),可以认为针药结合治疗对 AD 患者认知功能的改善效果优于多奈哌齐单用。而 MoCA 评分在 2 组间无统计学差异,其可能原因在于研究之间临床异质性较大 ($I^2=96\%$, $P<0.1$),且样本例数相对较少。敏感性分析发现,剔除 Xia KP 等^[17]的研究后效应量改变较明显,且异质性明显降低,提示该篇文献影响了结果的稳定性。观察该研究试验组的 MoCA 评分在治疗前后的变化(>10 分),故可能存在相关因素的干扰。对比针药联合对照多奈哌齐单用对 AD 患者日常生活能力的改善效果,2 组无统计学差异 ($P>0.05$),且各研究间异质性较大 ($I^2=92\%$, $P<0.1$)。敏感性分析发现,剔除李

表 3 结局指标证据质量 GRADE 总结表

结局指标	纳入研究	质量评价					结果总结表			结局的重要性
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	样本例数 试验/对照	效应量 MD(95%CI)	证据质量	
MMSE 评分	6	-1 ^a	0	0	0	-1 ^d	182/183	0.52(0.18,0.86)	低	关键
MoCA 评分	3	-1 ^a	0	0	-1 ^c	-1 ^d	95/95	3.52(-0.54,7.58)	极低	重要
ADAS-Cog 评分	5	-1 ^a	0	0	0	-1 ^d	148/148	-1.78(-2.47,-1.10)	低	关键
ADL 评分	4	-1 ^a	-1 ^b	0	-1 ^c	-1 ^d	121/123	1.83(-2.17,5.83)	极低	重要

注:a,隐藏和盲法方案不明确;b:ADL 量表种类差异可能产生研究间异质性;c:纳入研究的患者例数较少;d:怀疑存在发表偏倚

琼超等^[13]的研究后效应量改变较明显,且异质性明显降低,提示该篇文献影响了结果的稳定性。ADL 评分组间异质性可能来源于:①临床异质性:针刺治疗对 AD 患者日常生活能力的影响在短期内不明显,需要进一步随访;②方法学异质性:由于 ADL 量表版本众多,且计分方式大相径庭,各研究所使用的版本或存在一定差异,除 1 项研究^[16]指明所用为 Barthel 指数评定量表(Barthel index of ADL),其余研究未说明采用何种 ADL 量表,从而导致各研究之间存在潜在异质性。

3.2 研究的局限性

本次纳入的各个文献质量普遍不高,存在以下局限性:①选择偏倚:只有 2 项^[11,17]研究提及用信封分配隐藏。②实施偏倚:由于针刺治疗的特殊性,纳入的所有研究均未对受试者和针灸医师施盲,因而难以避免地会导致实施偏倚。此处可参考 Leung AWN 等^[18]电针治疗轻度认知障碍的临床试验,借鉴其在对照组引入假针灸以期减少受试者心理因素等对于试验结果的影响。③检出偏倚:只有 1 项^[14]研究明确指出对结果评价者施盲。④失访偏倚:只有 2 项^[11,15]研究提及存在脱落病例并说明脱落原因(试验组为无法耐受针刺疼痛;对照组为个人原因自行终止治疗),但未说明结局数据统计分析时是否采用意向性分析,其余文献皆未尝提及脱落病例。⑤报道偏倚:所有研究均未说明是否选择性发表,故怀疑存在报道偏倚。以上局限提示今后开展针药治疗 AD 相关临床研究时,应在试验方案设计阶段更加注重盲法、随机化、分配隐藏、计算样本量大小,在实施阶段规范针刺干预的操作、保持盲法的执行,在统计分析阶段选择适宜的分析数据集,以期减少混杂因素的影响,更真实地反映干预效果。

3.3 总结与展望

在中医上,AD 属“呆病”范畴,多由肾虚髓亏、痰瘀阻滞所致,与心、肾两脏关系最为密切,故有云“心肾交而智慧生,心肾离而智慧失”。因此,中医以“补肾活血化痰法”为则,采用中药、针刺等多种方式治疗 AD^[19]。其中,针刺治疗 AD 在近年来取得一系列进展,既可以作为治疗的“主角”,也可以作为“配角”增强疗效^[20]。本文搜集针刺联合多奈哌齐对照多奈哌齐单用治疗 AD 的临床 RCT 研究,进行循证医学分析,结果表明,针药治疗在改善 AD 患者 MMSE、ADAS-cog 评分方面优于多奈哌齐单用,提示该联合疗法能更好地改善患者认知能力。本研究可为中西医结合治疗 AD 提供依据,同时丰富药物联合非药物治疗 AD 的临床干预方案。AD 治疗的探索之路仍是道阻且长,亟需更多大样本、高质量的 RCT 为之开辟前行的方向。

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016, 388(10043):505-517.
- [2] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*,

2011, 377(9770):1019-1031.

- [3] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):483-491.
- [4] 王华丽, 于欣. 中国阿尔茨海默病的流行病学现状[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5(6):358-360.
- [5] Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4):459-509.
- [6] Jiang J, Liu G, Shi S, et al. Effects of manual acupuncture combined with donepezil in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acupunct Med*, 2019, 37(1):64-71.
- [7] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10):1115-1118.
- [8] Guyatt G, H, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336:924-926.
- [9] 曾宪涛, 凌卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9):985-990.
- [10] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394.
- [11] 王月花, 王艳, 周雪, 等. 秦氏“头八针”为主针药结合治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(S1):69-73.
- [12] 林鸿. 益智四项头针疗法治疗阿尔茨海默病的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [13] 李琼超. 针刺从气街、四海理论论治阿尔茨海默病的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2014.
- [14] 何晓慧. 温针灸法改善肾虚髓减型阿尔茨海默病患者认知功能的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [15] 秦海. 基于督脉理论针刺结合安理申治疗阿尔茨海默病轻度认知功能障碍的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [16] Wang Y, Qin WG, Yu CD. Clinical observation on effect of cranial suture acupuncture combined with donepezil hydrochloride tablets for Alzheimer's disease[J]. *World J Acupunct Moxibust*, 2014, 24(2):19-24.
- [17] Xia KP, Pang J, Li SL, et al. Effect of electroacupuncture at governor vessel on learning-memory ability and serum level of APP, Aβ₁₋₄₂ in patients with Alzheimer's disease[J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2020, 40(4):375-378.
- [18] Leung AWN, Lam LCW, Kwan AKL, et al. Electroacupuncture for older adults with mild cognitive impairment: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16:232.
- [19] 魏翠柏, 田金洲, 贾建平. 老年痴呆中医病因病机理论的认识与思考[J]. *中华中医药杂志*, 2005, 20(8):496-498.
- [20] 刘耀萌, 赵百孝, 刘钧天, 等. 针灸在治疗阿尔茨海默病中的临床应用探讨[J]. *上海针灸杂志*, 2016, 35(11):1375-1378.

(责任编辑: 冉明会)