

北京市2家儿童医院益生菌制剂在儿童炎症性肠病中的应用合理性分析

程海新^{1,2*}, 刘小会³, 田超³, 赵立波^{4#} (1. 首都医科大学药学院, 北京 100069; 2. 首都儿科研究所附属儿童医院药学部, 北京 100020; 3. 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045; 4. 首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心, 北京 100045)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1105-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.020

摘要 目的:了解北京儿童医院和首都儿科研究所附属儿童医院(以下简称“2家儿童医院”)益生菌制剂在门急诊儿童炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的应用现状,探讨益生菌制剂在IBD中使用的合理性。方法:采用回顾性分析方法,抽取2019年8月至2020年7月2家儿童医院门急诊IBD处方516张,结合国内外指南,对其中益生菌制剂处方进行合理性分析。结果:2家儿童医院516张门急诊IBD处方中,药品金额共78 376.03元。其中,益生菌制剂处方147张,药品金额12 980.74元;涉及的益生菌制剂包括酪酸梭菌二联活菌散(68张)、复方嗜酸乳杆菌片(42张)、双歧杆菌四联活菌片(34张)、酪酸梭菌活菌散(14张)和布拉氏酵母菌散(5张);益生菌制剂不合理处方45张,涉及药品金额5 166.4元,不合理类型包括遴选药品不适宜(42张)和联合用药不适宜(3张)。结论:门急诊儿童IBD患者益生菌制剂的使用存在一定问题,需加强管理,促进合理用药。

关键词 儿童炎症性肠病; 益生菌; 合理用药

Application Rationality of Probiotics in Children with Inflammatory Bowel Disease in Two Children's Hospitals of Beijing

CHENG Haixin^{1,2}, LIU Xiaohui³, TIAN Chao³, ZHAO Libo⁴ (1. College of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 4. Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the application status of probiotics in children with inflammatory bowel disease (IBD) in outpatient and emergency department in Beijing Children's Hospital and the Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics (hereinafter referred to as “two children's hospitals”), and to explore the application rationality of probiotics in IBD. **METHODS:** Retrospective analysis was performed to extract 516 prescriptions of IBD in outpatient and emergency department of two children's hospitals from Aug. 2019 to Jul. 2020. Based on domestic and foreign guidelines, the rationality of preparations with probiotics was analyzed. **RESULTS:** There were 516 outpatient and emergency prescriptions in children with IBD, the consumption sum of drugs was 78 376.03 yuan. And there were 147 prescriptions of probiotics, the consumption sum of probiotics was 12 980.74 yuan. Probiotic preparations involved were respectively *Clostridium butyricum bifidobacterium* powder (68 prescriptions), *Compound eosinophil-lactobacillus* tablets (42 prescriptions), *Bifidobacterium quadruplex* (34 prescriptions), *Clostridium butyricum* powder (14 prescriptions) and *Saccharomyces boulardii* powder (5 prescriptions). There were 45 irrational prescriptions, and the consumption sum of irrational prescriptions was 5 166.4 yuan. The irrational types were respectively improper selection of drugs (42 prescriptions) and inappropriate drug combination (3 prescriptions). **CONCLUSIONS:** The application of probiotic preparations in children with IBD in the outpatient and emergency department is problematic and needs to be better managed to promote rational drug application.

KEYWORDS Children with inflammatory bowel disease; Probiotics; Rational drug application

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是指病因尚不明确的一组非特异性、慢性胃肠道炎症性疾病,主要分为溃

瘍性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)。现有研究结果显示,IBD的发病机制复杂,与基因易感性、固有性免疫系统和适应性免疫系统失调及环境因素相关^[1]。其中适应性免疫系统失调包括对肠腔内抗原物质的免疫反应过度,或免疫应答不足,该抗原普遍为肠道共生菌,因

* 主管药师。研究方向:儿童药学。E-mail: chhaixin@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学、药物临床试验。

E-mail: libozhao2011@163.com

此,在 IBD 治疗过程中对菌群进行调控意义重大^[2]。益生菌是一种活性微生物,其作用机制具有多样性、异质性和菌种特异性等特点,若选用适宜菌种以及给予合适的剂量,对宿主的健康有益^[3]。因此,针对 IBD 引起的肠道菌群失调进行诱导缓解、维持治疗和预防复发的治疗方法,值得深入研究^[4]。有研究对儿童 IBD 使用益生菌治疗的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)及 Meta 分析进行总结和再分析,结果表明,益生菌组比安慰剂组更有效,但参与实验的儿童患者数量较少,偏倚风险较大^[5]。在儿童 IBD 的治疗中,益生菌的使用没有统一的指导方针,何时使用益生菌和最有效的益生菌菌株的选择仍是亟待解决的问题^[6]。本研究结合儿童 IBD 临床实践指南,对北京儿童医院和首都儿科研究所附属儿童医院(以下简称“2 家儿童医院”)门急诊 IBD 处方中益生菌制剂的使用情况进行分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,利用医院信息系统抽取 2019 年 8 月至 2020 年 7 月 2 家儿童医院门急诊处方,以“炎症性肠病”“溃疡性结肠炎”和“克罗恩病”等为检索词,选取所有 IBD 药物处方,排除“溃疡性结肠炎?”和“克罗恩病?”等未确诊为

IBD 的处方,最终纳入 516 张儿童 IBD 处方。

1.2 方法

以药品说明书、《处方管理办法》及儿童 IBD 相关的国内外临床实践指南作为参考,对抽取的 2 家儿童医院门急诊 IBD 处方中益生菌制剂的使用合理性进行点评与分析。采用 Excel 2017 软件进行数据统计,包括益生菌制剂名称、所含菌株及菌落数、益生菌制剂使用的比例和药品金额等。同时,对儿童 IBD 患者益生菌制剂处方用药不合理情况进行统计分析。

2 结果

2.1 IBD 处方中患儿的性别、年龄分布及益生菌制剂处方中患儿的年龄分布

2019 年 8 月至 2020 年 7 月 2 家儿童医院 516 张门急诊 IBD 处方中,药品金额共 78 376.03 元;其中,益生菌制剂处方 147 张(占 28.49%),药品金额 12 980.74 元(占 16.56%)。516 张 IBD 处方中,患儿年龄范围为 0~18 岁,其中>10~18 岁为主要年龄段(314 张,占 60.85%),与相关文献一致^[7];男性患儿所占比例(269 张,占 52.13%)高于女性患儿(247 张,占 47.87%),与相关文献一致^[8-9];益生菌制剂处方中,患儿年龄分布与 IBD 处方中患儿年龄分布大体一致,见图 1。可见,所抽取的 2 家儿童医院门急诊儿童 IBD 处方真实可靠。

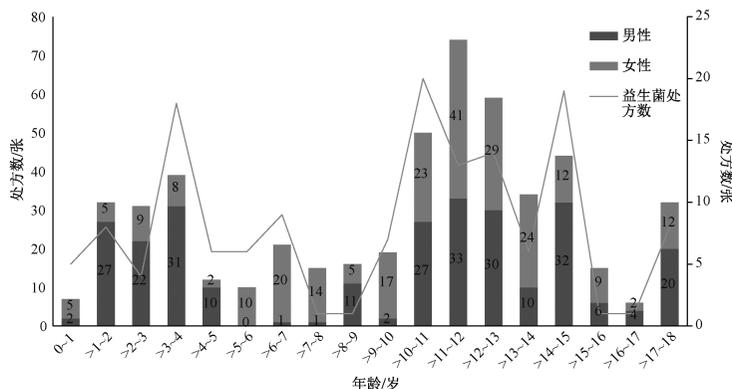


图 1 516 张 IBD 处方中患儿的性别、年龄分布及益生菌制剂处方中患儿的年龄分布
Fig 1 Distribution of gender and age of children in 516 prescriptions of IBD and distribution of age of children in probiotic prescriptions

2.2 儿童 IBD 患者益生菌制剂处方用药品种分布

147 张儿童 IBD 患者益生菌制剂处方中,涉及的益生菌制剂共 5 种,分别为酪酸梭菌二联活菌散、复方嗜酸乳杆菌片、双歧杆菌四联活菌片、酪酸梭菌活菌散和布拉氏酵母菌散,其中使用最多的益生菌制剂为酪酸梭菌二联活菌,见表 1。存在 2 种益生菌制剂联合应用的情况,包括布拉氏酵母菌散+复方嗜酸乳杆菌片(1 张)、布拉氏酵母菌散+酪酸梭菌二联活菌散(3 张)、复方嗜酸乳杆菌片+酪酸梭菌二联活菌散(1 张)、复方嗜酸乳杆菌片+双歧杆菌四联活菌片(8 张)、酪酸梭菌二联活菌散+双歧杆菌四联活菌片(2 张)和酪酸梭菌活菌散+双歧杆菌四联活菌片(1 张)。

2.3 儿童 IBD 患者益生菌制剂处方不合理情况

147 张儿童 IBD 患者益生菌制剂处方中,不合理处方共 45 张(占 30.61%),包括遴选药品不适宜处方 42 张(占 28.57%)、联合用药不适宜处方 3 张(占 2.04%),见表 2。不合理益生菌制剂处方药品金额为 5 166.40 元,占益生菌制

表 1 儿童 IBD 患者益生菌制剂处方用药品种分布

药品通用名	处方数/张	占益生菌制剂处方数的比例/%	药品金额/元
酪酸梭菌二联活菌散	68	46.26	3 353.84
复方嗜酸乳杆菌片	42	28.57	4 899.47
双歧杆菌四联活菌片	34	23.13	1 988.80
酪酸梭菌活菌散	14	9.52	2 122.56
布拉氏酵母菌散	5	3.40	616.07

剂处方药品金额(12 980.74 元)的 39.80%。

3 讨论

在儿童 IBD 的治疗方面,临床上主要使用氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂,对于难治性 CD 可选用沙利度胺。主要治疗药物效果确切,但不良反应发生率较高^[10]。目前,在 IBD 治疗过程中,部分指南如《ESPEN 实用指南:炎症性肠病的临床营养》^[11]、《2018 ESPGHAN 意见书:儿童炎症性肠病患者的营养管理》^[12]和《2018 ECCO/ESPGHAN 循证指南:儿童溃疡性结肠炎的管理》^[13]等推荐采用益生菌进

表2 儿童IBD患者益生菌制剂处方不合理类型分布

Tab 2 Distribution of improper types of probiotic prescriptions for children with IBD

不合理类型	原因	处方数/张			药品金额/元		
		UC	CD	合计	UC	CD	合计
遴选药品不适宜	益生菌制剂的使用无循证依据	11	31	42	1 684.00	2 909.00	4 593.00
联合用药不适宜	不必要的联合用药	3	0	3	573.40	0	573.40
合计		14	31	45			5 166.40

行辅助治疗。益生菌一方面可以对肠道菌群失调进行有效调节,另一方面可以改善微生物环境,使肠道菌群处于平衡的状态中,降低消化道感染发生的概率。本研究汇总了相关指南中益生菌治疗儿童IBD的应用建议,回顾性分析益生菌制剂在儿童IBD中的应用现状。

3.1 儿童IBD治疗中益生菌制剂不合理使用问题及分析

3.1.1 遴选药品不适宜:有研究总结了国外儿童IBD指南中益生菌制剂使用的建议,包括:(1)共同建议,治疗儿童CD无需使用益生菌,没有证据显示益生菌对CD活动期的控制及缓解期的改善有效;(2)不同建议,部分指南认为治疗儿童UC无需使用益生菌,部分指南推荐缓解儿童UC症状可使用益生菌制剂VSL#3或大肠杆菌Nissle 1917作为辅助治疗^[14]。本研究结果显示,2家儿童医院147张IBD益生菌制剂处方中,CD患儿使用益生菌制剂的处方共31张,占21.09%。VSL#3为复合益生菌制剂,是一种高剂量益生菌混合制剂,由8种活冻干乳

表3 2家儿童医院IBD处方涉及的益生菌制剂所含菌株与益生菌VSL#3所含菌株比较

Tab 3 Comparison of strains contained in probiotic preparations and strains contained in probiotic VSL#3 in IBD prescriptions in two children's hospitals

益生菌制剂名称	菌株	与VSL#3重复的菌株
布拉氏酵母菌散	布拉氏酵母菌(1.3×10^9 CFU/g)	无
复方嗜酸乳杆菌片	嗜酸乳杆菌(10^7 个/g)	嗜酸乳杆菌
酪酸梭菌二联活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌、婴儿型双歧杆菌	婴儿双歧杆菌
酪酸梭菌活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌($\geq 1.5 \times 10^7$ CFU/g)	无
双歧杆菌四联活菌片	婴儿双歧杆菌($\geq 10^7$ CFU/g)、嗜酸乳杆菌($\geq 10^7$ CFU/g)、粪肠球菌($\geq 10^7$ CFU/g)、蜡样芽孢杆菌($\geq 10^6$ C.FU/g)	婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌

3.1.2 联合用药不适宜:本研究中发现,存在制剂菌株重复的益生菌制剂联合应用情况。(1)复方嗜酸乳杆菌片与双歧杆菌四联活菌片联合应用,由于两者均含有嗜酸乳杆菌菌株,属于重复用药,故不推荐上述2种益生菌制剂联合应用。(2)酪酸梭菌二联活菌散与双歧杆菌四联活菌片联合应用,由于两者均含有婴儿双歧杆菌菌株,属于重复用药,故不推荐上述2种益生菌制剂联合应用。

3.2 IBD治疗经济现状分析

IBD因病情迁延、并发症复杂、治疗较困难以及部分治疗药物费用昂贵,当前已成为西方发达国家的一种重要疾病负担^[16]。以美国为例,2004年约有100万例IBD患者,产生的直接医疗花费超过60亿美元^[17]。IBD在我国仍属少见病,但鉴于我国IBD发病率的升高趋势,参考西方发达国家的患病率,预计2025年我国IBD患者将达到150万例。此外,由于IBD患者的高复发率、生物制剂的高昂价格等原因,IBD的医疗费用有所增长,这将为患者家庭及医疗保险带来沉重负担。因此,IBD的治疗规范化、有效化和经济化,对于降低疾病负担,减轻医疗保险压力具有重要意义。

本研究结果显示,儿童IBD患者益生菌制剂不合理处方药品金额约占IBD处方药品金额的6.59%(5 166.40元/78 376.03元),由此产生的药费并未减少疾病的非医疗成本。

酸菌组成,含有4种乳酸杆菌(干酪乳杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌和德氏乳杆菌保加利亚亚种)、3种双歧杆菌(长双歧杆菌、短双歧杆菌和婴儿双歧杆菌)和1种链球菌(唾液链球菌嗜热亚种)。本研究结果显示,2家儿童医院IBD处方涉及的益生菌制剂中没有与VSL#3所含菌株一致的益生菌制剂,见表3。2017年中华预防医学会微生态学分会儿科学组《益生菌儿科临床应用循证指南》建议,参考益生菌在成人中的治疗经验,提高UC临床疗效的益生菌,推荐双歧杆菌三联活菌散/胶囊、双歧杆菌四联活菌片、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和双歧杆菌活菌胶囊^[15]。因此,复方嗜酸乳杆菌片、酪酸梭菌二联活菌散和双歧杆菌四联活菌片用于缓解UC症状可能有效。布拉氏酵母菌散、酪酸梭菌活菌散用于UC的治疗暂时无循证依据,有待进一步研究,应用上述2种益生菌制剂治疗儿童IBD属于遴选药品不适宜,共11张处方,占2家儿童医院147张IBD益生菌制剂处方的7.48%。

因此,不合理应用益生菌制剂治疗儿童IBD,不仅为患儿家庭增加了不必要的经济负担,也为国家增加了疾病负担。

3.3 临床益生菌制剂使用现状分析

本研究结果显示,2家儿童医院516张门诊急诊IBD处方中,使用益生菌制剂的处方共147张,占28.49%。由此可见,益生菌制剂在儿童IBD的临床治疗中已得到较为广泛的应用,约30%的IBD患儿使用益生菌制剂辅助治疗。益生菌制剂处方共涉及5种益生菌制剂,菌株多样,说明临床对于疾病治疗中益生菌种类的选择并没有统一标准。

本研究通过总结IBD相关指南中益生菌的推荐建议,发现现有益生菌制剂治疗儿童IBD存在循证依据缺乏的问题。筛选出了用于缓解UC症状可能有效的益生菌制剂,即复方嗜酸乳杆菌片、酪酸梭菌二联活菌散和双歧杆菌四联活菌片。将指南中未推荐使用以及联合用药不适宜的益生菌制剂处方判定为不合理处方,共45张,占益生菌制剂处方数的30.61%。益生菌种类繁多,疾病治疗中品种选择不精准,是益生菌制剂使用中常见的问题。

益生菌制剂被广泛应用的原因:(1)随着社会的发展,益生菌制剂越来越多地被应用于日常生活当中,益生菌的疗效及重要性逐渐被大众认可,越来越多的胃肠疾病患者认同益生菌治疗。(2)目前,使用益生菌制剂未发生药品不良事件,药品

不良反应少,安全性高,人们对使用益生菌制剂的顾虑较低,容易接受益生菌治疗。(3)针对益生菌的研究在不断拓展,益生菌已知的功效包括改善精神及心理健康状况、降低胆固醇水平、改善胰岛素水平、分泌降压物质、调节免疫因子以辅助治疗过敏、抗肿瘤药所致肠道疾病的辅助治疗以及初期病症筛查等。随着对益生菌与疾病关系的研究不断深入,益生菌在新型及重大疾病防治领域的新功能不断拓展着人们对益生菌的认知。建议临床参考最新的国内外益生菌临床实践指南、相关RCT研究、Meta分析和系统综述等,精确选择循证证据有效的益生菌制剂进行治疗,正确、规范地使用益生菌制剂。

3.4 本研究的优势以及局限性

本研究的优势:(1)参考文献中纳入的指南涉及亚洲、欧洲和北美洲,具有广泛适用性;纳入的指南推荐意见大多有循证支持、证据评价工具及证据评价等级,可信度高;纳入的指南大多为近5年的指南,参考的RCT研究较新,反映了当前最新的研究成果。(2)新生儿出生时肠道少菌,添加辅食后其饮食结构逐渐改变,肠道菌群也发生了重大改变,在3岁后才逐渐接近成人结构。本研究调取2家儿童医院门诊急诊儿童IBD处方,针对性更强。(3)参考儿童益生菌指南指导儿童肠道疾病的治疗,准确性更高。

本研究的局限性:(1)本研究只进行了简单的药品金额统计,未考虑直接非医疗成本、间接成本和隐形成本。因此,还有待更多深入的研究来验证益生菌制剂的经济性,为临床决策提供更多科学、可靠的依据。(2)益生菌为活性微生物,其作用效果具有明显的菌株特异性,应完善相关总结与研究,使不同益生菌制剂治疗不同疾病,使菌种的选择更加准确,治疗更加有效。(3)国内外指南参考的RCT研究中,益生菌制剂的剂量、研究周期和评价指标等尚缺乏统一标准,因此,需要进一步完善临床应用的证据,进而推进益生菌制剂的基础研究。(4)处方数据来自于2家儿童医院,缺乏广泛的代表性,可能存在系统误差。

总之,研究结果表明,益生菌制剂可作为辅助用药,缓解UC的临床症状。益生菌制剂的临床应用存在遴选药品不适宜现象。临床应重视益生菌制剂的合理应用,提高益生菌制剂在儿童IBD治疗中的使用水平,降低患者的治疗负担,合理选用益生菌制剂。

参考文献

[1] 陈莹. 儿童炎症性肠病肠外表现研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(4): 248-251.

[2] 施洪刚. 益生菌在炎症性肠病临床治疗中的应用探讨[J]. 中国处方药, 2014, 12(8): 107.

[3] Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, et al. Mechanisms of action of probiotics[J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(suppl 1): S49-S66.

[4] Naseer M, Poola S, Ali S, et al. Prebiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: Where are we now and where are we going? [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2020, 15(3): 216-233.

[5] Jeong DY, WKim S, Son MJ, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(5): 439-454.

[6] Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(3): 170-178.

[7] Ye Y, Manne S, Treem WR, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in pediatric and adult populations: Recent estimates from large national databases in the United States, 2007-2016 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(4): 619-625.

[8] Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(Suppl 2): S4-S5.

[9] Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(6): 857-863.

[10] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 501-507.

[11] Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 632-653.

[12] Miele E, Shamir R, Aloï M, et al. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(4): 687-708.

[13] Turner D, Rummelle FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(2): 257-291.

[14] Cheng H, Ma Z, Yu B, et al. Quality assessment of clinical guidelines on probiotics therapy in children with IBD using the AGREE II instrument [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 1155-1165.

[15] 中华预防医学会微生物生态学分会儿科学组. 益生菌儿科临床应用循证指南 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(2): 81-90.

[16] Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 720-727.

[17] Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 1907-1913.

(收稿日期: 2021-01-14)

(上接第 1104 页)

[14] 张邵, 管钰, 刘洋. 痴呆患者的药物使用调查分析 [J]. *药学与临床研究*, 2019, 27(5): 377-381.

[15] 谢洪宝, 黄秀月. 盐酸多奈哌齐致不良反应 35 例分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(13): 12, 15.

[16] 李涛, 王华丽. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床额外获益 [J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(9): 1091-1093.

[17] 吕小琴, 胡婷霞, 刘赛月, 等. 240 例多奈哌齐致不良反应统计分析

析 [J]. *中国临床药学杂志*, 2018, 27(5): 346-351.

[18] Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(9): 867-873.

[19] Hashimoto M, Imamura T, Tanimukai S, et al. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil [J]. *Lancet*, 2000, 356(9229): 568.

(收稿日期: 2021-03-10)