

·标准与共识·

复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆临床应用专家共识

梁晓¹, 金香兰², 彭丹涛³, 郭蓉娟², 廖星^{4*}, 张允岭^{1*}, 代表编制组

(1. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学 东方医院, 北京 100078;

3. 中日友好医院, 北京 100029; 4. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 复方苻蓉益智胶囊在临床上较为广泛地应用于血管性认知障碍疾病的长期治疗和协同治疗,经多年临床观察,其对血管性认知障碍疾病具有明显疗效,受到多个指南、共识以及丛书的推荐。该共识针对血管性痴呆的治疗而制定,在总结临床医生应用经验的基础上,结合现有循证证据,最终通过名义组法达成了11条推荐意见/共识建议,提出了复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆的适应证、用法用量、疗程、用药时间、合并用药和注意事项等,并说明了临床应用的安全性。该共识适用于复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆患者,适合全国各级医院的脑病科(神经内科)、老年病科及综合医院中医科等临床医师使用。该共识已通过中华中医药学会的审核,并进行了发布,编号GS/CACM 298-2022。

[关键词] 血管性痴呆; 专家共识; 复方苻蓉益智胶囊; 中成药; GRADE

Expert consensus on clinical application of Compound Congrong Yizhi Capsules in treatment of vascular dementia

LIANG Xiao¹, JIN Xiang-lan², PENG Dan-tao³, GUO Rong-juan², LIAO Xing^{4*}, ZHANG Yun-ling^{1*},
represented editorial team

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 4. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Compound Congrong Yizhi Capsules is widely used in clinic for the long-term treatment and synergistic treatment of vascular cognitive impairment. After years of clinical observation, it has an obvious curative effect on the treatment of vascular cognitive impairment and has been recommended by multiple guidelines, consensuses, and series. This consensus was formulated for the treatment of vascular dementia. On the basis of summarizing the application experience of clinicians, and combined with the existing evidence-based evidence, 11 recommendations/consensus recommendations were finally reached through the nominal group method. The indications, usage and dosage, course of treatment, medication time, concomitant medication, and precautions of Congrong Yizhi Capsules in the treatment of vascular dementia were proposed, and the safety of the clinical application was described. This consensus is applicable to the use of Compound Congrong Yizhi Capsules in the treatment of patients with vascular dementia, and can be used by clinicians from the departments of encephalopathy (neurology), geriatrics, and traditional Chinese medicine in general hospitals. This consensus has been approved by China Association of Chinese Medicine, with the number of GS/CACM 298-2022.

[Key words] vascular dementia; expert consensus; Compound Congrong Yizhi Capsules; Chinese patent medicine; GRADE

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221008.501

[收稿日期] 2022-07-30

[基金项目] 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202007);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A05503);中医药防治脑病传承创新团队项目(CI2021B006);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ13-024-3)

[通信作者] *张允岭,博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向为中医药防治血管性认知障碍,E-mail:yunlingzhang2004@126.com;

*廖星,博士,研究员,研究方向为循证中医药临床评价,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

[作者简介] 梁晓,博士,主治医师,研究方向为中医药防治中风病及认知障碍,E-mail:liangxia022@126.com

复方苻蓉益智胶囊具有益智养肝,活血化浊,健脑增智的功效。在临床上较为广泛地应用于血管性认知障碍疾病的长期治疗和协同治疗。经多年临床观察,其对血管性认知障碍疾病具有明显疗效,受到《中国缺血性中风中成药合理使用指导规范(2021年)》^[1](国家卫生健康委脑卒中防治工作委员会)、《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南(2020年)》^[2](中国中药协会、中国老年保健协会、中华中医药学会)、《中医治未病·血管性轻度认知障碍专家共识》^[3](中华中医药学会)、《中国痴呆诊疗指南(2017版)》^[4](中国痴呆临床实践指南工作组)、《脑血管疾病安全用药手册》^[5]、《常见病中成药临床合理使用丛书·神经科分册》^[6]、《老年病中西医实用手册》^[7]等的推荐,目前在临床上应用广泛。

在临床上,复方苻蓉益智胶囊对血管性认知障碍不同时期的具体应用情况仍有较多细节不明确,且临床医生

在应用中存在使用不规范的问题。因此,为进一步明确复方苻蓉益智胶囊临床应用要点及疗效优势等,促进临床合理应用,有必要在总结临床医生应用经验的基础上,结合现有循证证据,通过制定专家共识,明确其治疗血管性认知障碍疾病的优势、临床适应证、给药方案与时机、用法用量、疗程及安全性问题等,旨在提高临床医生对复方苻蓉益智胶囊的认识,促进合理用药,增加临床疗效,减少用药风险。

1 推荐意见/共识建议

专家共识意见的形成主要考虑6个方面的因素:证据质量、经济性、疗效、不良反应、患者可接受性以及其它。基于这6个方面,如果证据充分,则形成有证据支持的“推荐意见”;如果证据不充分,则形成“共识建议”。本文针对血管性痴呆,通过名义组法共达成11条推荐意见/共识建议,其中5条为推荐意见,6条为共识建议,见表1。

表1 复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆的推荐意见/共识建议概要

Table 1 Summary of recommendations/consensus recommendations for the treatment of vascular dementia with Compound Congrong Yizhi Capsules

No.	共识条目	证据等级	投票结果 ¹⁾	推荐程度
1	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以单独使用复方苻蓉益智胶囊,以提高简易智力状态检查量表(MMSE)评分,改善患者认知功能	D级	10/18	强推荐
2	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以单独使用复方苻蓉益智胶囊,以提高痴呆向愈率	D级	9/18	强推荐
3	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以单独使用复方苻蓉益智胶囊,以减缓痴呆恶化率	D级	9/18	强推荐
4	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以单独使用复方苻蓉益智胶囊,以提高日常生活能力量表(ADL)评分,改善患者生活能力	D级	9/18	弱推荐
5	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以单独使用复方苻蓉益智胶囊,以降低中医证候评分,改善患者临床症状	D级	13/18	强推荐
6	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以单独使用复方苻蓉益智胶囊或联合血管性痴呆西药,以减缓痴呆的进程	-	14/18	共识建议
7	推荐轻、中度血管性痴呆患者,可以使用复方苻蓉益智胶囊联合血管性痴呆西药,以改善患者精神、行为症状	-	14/18	共识建议
8	建议肝功能异常患者慎用复方苻蓉益智胶囊,使用过程中应定期进行肝功能监测,及时调整治疗方案	-	16/18	共识建议
9	针对血管性认知障碍患者,建议尽早使用复方苻蓉益智胶囊,轻度认知障碍时期、轻度痴呆时期即开始使用,开始用药的指征为健忘、智力减退、思维迟钝、神情呆滞	-	15/18	共识建议
10	用药疗程方面,建议以4周为1个疗程,血管性痴呆患者至少服用3个疗程,具体以临床实际情况为主	-	12/18	共识建议
11	建议用药剂量为每次4粒,每日3次	-	13/18	共识建议

注:¹⁾投票结果中分母为总票数,分子为赞成票数。

2 范围

本文提出了复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆的适应证、用法用量、疗程、用药时间、合并用药和注意事项等,并说明其临床应用的安全性。本文适用于使用复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆患者,适合全国各级医院的脑病科(神经内科)、老年病科及综合医院中医科等临床医师使用。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

复方苻蓉益智胶囊来源于“九五”国家科技攻关项目,由王永炎院士团队研发。

3.2 主要组成

制何首乌、荷叶、肉苻蓉、地龙、漏芦。

3.3 功能主治

益智养肝,活血化浊,健脑增智。适用于轻、中度血管性痴呆肝肾亏虚兼痰瘀阻络证。症见智力减退、思维迟钝、神情呆滞、健忘,或喜怒不定、腰膝酸软、头晕耳鸣、失眠多梦等。

3.4 药理研究

3.4.1 改善记忆功能 复方苻蓉益智胶囊可下调大鼠海马 MARKS mRNA 表达,抑制脑区神经元凋亡,提高树突棘的可塑性,改善大鼠学习记忆功能^[8]。长时间服用复方苻蓉益智胶囊可改善大鼠学习记忆障碍,具体表现为跳台实验中大鼠错误次数减少,触电时间缩短,潜伏期延长;水迷宫实验中大鼠各点训练和测试的时间缩短,错误次数减少,其具体机制可能与药物保护脑组织作用有关^[9]。

3.4.2 抗血栓 复方苻蓉益智胶囊可通过提高红细胞最大变形指数,降低红细胞最大聚集指数,抑制血小板最大聚集率,发挥抗血栓作用。与此同时复方苻蓉益智胶囊还能显著抑制大鼠动-静脉旁路血栓形成,具体机制与降低血栓的干重、湿重相关^[10]。

3.4.3 保护脑缺血损伤 复方苻蓉益智胶囊干预后可降低大鼠大脑中动脉梗死模型脑梗死范围,降低脑血栓侧半球含水量,提高脑组织血流量,缓解脑梗死后高能磷酸化化合物的

耗竭,改善能量负荷,维持组织细胞能量代谢稳定^[11]。复方苻蓉益智胶囊还可降低脑组织乳酸含量,提高乳酸脱氢酶活性,提高小鼠抗乳酸酸中毒的能力,减少脑缺血再灌注导致的脑损伤^[12]。

3.4.4 抑制脑组织内氧化应激、保护线粒体 复方苻蓉益智胶囊可通过剂量依赖的方式显著提高 D-半乳糖诱导的痴呆小鼠脑内抗氧化酶,如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等活性,降低脂质过氧化产物丙二醛 (malonic dialdehyde, MDA) 含量和 8-羟基-2 脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG) 表达量,通过提高机体抗氧化能力,保护线粒体功能,减少氧化损伤^[13]。

3.5 政策准入情况

复方苻蓉益智胶囊是国家药品监督管理局批准的治疗血管性痴呆的胶囊剂 (国药准字 Z20194044),属于《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》乙类药物。

4 临床问题清单

本文通过专家深度访谈、临床专家问卷调查及共识会议凝练出 9 个主要临床问题,见表 2。

表 2 临床问题清单

Table 2 List of clinical questions

No.	临床问题
1	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者认知功能方面是否具有优势
2	复方苻蓉益智胶囊在延缓轻、中度血管性痴呆患者转化为中度/重度痴呆的进程方面是否具有优势
3	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者生活质量方面是否具有优势
4	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者中医症状方面是否具有优势
5	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者精神和行为症状方面是否具有优势
6	复方苻蓉益智胶囊在何种情况下慎用
7	复方苻蓉益智胶囊应用于血管性认知障碍的时期及开始用药指征
8	复方苻蓉益智胶囊应用于血管性认知障碍不同时期治疗的具体疗程
9	复方苻蓉益智胶囊应用于血管性认知障碍不同时期治疗的具体用量

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点

参照《中药新药临床研究指导原则》^[14] 诊断标准,辨证属肝肾亏虚兼痰瘀阻络证,具体诊断要点如下:①主症为智能减退;②次症包括神情呆滞或喜怒不定、腰膝酸软、头晕耳鸣、目涩咽干、纳呆脘闷、少寐多梦;③舌脉包括舌质淡或紫暗,苔白腻,脉细、或兼弦、滑、涩。以上主症必备,同时具备次症中任意 2 项以及舌脉象中任意 1 项,即可确诊^[15-16]。

5.2 西医诊断要点

西医诊断要点如下:①符合美国国立神经疾病与卒中研究所/瑞士神经科学研究国际协会 (NINDS-AIREN) 的血管性痴呆诊断标准^[17];②符合美国精神病学会的精神障碍诊断和统计手册 (DSM-III)^[18] 或 (DSM-IV)^[19] 中血管性痴呆诊断

标准的轻、中度患者;③Hachinski 缺血量表 (HIS) 评分 ≥ 7 分;④简易智力状态检查量表 (MMSE)^[20] 评分为 10~26 分;⑤临床痴呆评定量表 (CDR)^[21] 评分为 1~2 分。以上要点满足其中任意 1 项即可确诊。

6 临床应用建议

6.1 适应证与证候

建议用于治疗血管性轻度认知障碍时期、轻度血管性痴呆时期及中度血管性痴呆时期,肝肾亏虚兼痰瘀阻络证,症见智力减退、思维迟钝、神情呆滞、健忘,或喜怒不定、腰膝酸软、头晕耳鸣、失眠多梦等。开始用药的具体症状指征为健忘、智力减退、思维迟钝、神情呆滞。

6.2 临床应用效果

6.2.1 改善患者认知功能 单独使用复方苻蓉益智胶囊,

对于轻、中度血管性痴呆患者,可以提高 MMSE 评分,改善患者认知功能(证据级别为 D,推荐强度为强推荐)。7 项^[15-16,22-26] RCTs 研究显示单用复方苻蓉益智胶囊治疗后 MMSE 评分较治疗前有所提高,评分差>2 分,提示复方苻蓉益智胶囊治疗后可改善认知功能。研究^[22-23]发现,复方苻蓉益智胶囊治疗后 MMSE 评分中记忆力、定向力部分较治疗前有显著差异,提示复方苻蓉益智胶囊可能从改善记忆和空间定向能力方面改善认知功能。

对于老年期血管性痴呆患者,单用复方苻蓉益智胶囊改善智能障碍症状的疗效较单用阳性对照药物吡拉西坦片更佳。1 项^[26] RCT 的 Meta 分析结果显示(共识编制组针对相应 RCT 进行了 Meta 分析),单用复方苻蓉益智胶囊(每日 3 次,每次 4 粒,疗程 3 个月)在提高 MMSE 评分、改善认知功能方面优于单用吡拉西坦片。

6.2.2 改善患者生活能力 单独使用复方苻蓉益智胶囊,对于轻、中度血管性痴呆患者,可以提高日常生活能力量表(ADL)评分,改善患者生活能力(证据级别为 D,推荐强度为弱推荐)。日常生活能力的下降与否是诊断痴呆的必要条件和必检项目,也是痴呆药物疗效评估的主要结局^[27]。通过生活能力的检测可识别血管性痴呆及其程度,1 项^[28] RCT 的 Meta 分析结果显示,单用复方苻蓉益智胶囊(每日 3 次,每次 4 粒,疗程 3 个月)在改善患者 ADL 评分,提高患者生活能力方面优于尼莫地平片。

6.2.3 降低中医证候评分,改善患者临床症状 单独使用复方苻蓉益智胶囊,对于轻、中度血管性痴呆患者,可以降低中医证候评分,改善患者临床症状(证据级别为 D,推荐强度为强推荐)。高颖团队研究发现复方苻蓉益智胶囊治疗组的中医证候疗效显效率为 34.78%,总有效率为 78.26%;喜得镇胶囊组的中医证候疗效显效率为 14.29%,总有效率为 57.14%,2 组中医证候疗效比较,复方苻蓉益智胶囊疗效优于喜得镇胶囊^[25]。

在改善中医证候评分方面,单用复方苻蓉益智胶囊与单用阳性药物(如喜得镇胶囊、尼莫地平片)对改善肝肾阴虚证患者中医证候积分的效果相当。2 项^[15-16] RCTs 的 Meta 分析结果显示,单用复方苻蓉益智胶囊在降低患者中医证候评分,改善患者临床症状方面(主要症状包括智能减退、神情呆滞、喜怒不定;次要症状包括腰膝酸软、头晕耳鸣、目涩咽干、纳呆脘闷、少寐多梦)与单用喜得镇胶囊相比无显著性差异。1 项^[28] RCT 的 Meta 分析结果显示,单用复方苻蓉益智胶囊(每日 3 次,每次 4 粒,疗程为 3 个月)在降低患者肝肾阴虚、痰浊阻窍证的证候积分,改善患者临床症状方面与单用尼莫地平片相比无显著性差异。

6.2.4 提高痴呆向愈率 单独使用复方苻蓉益智胶囊,可以提高轻、中度血管性痴呆患者痴呆向愈率(证据级别为 D,推荐强度为强推荐)(向愈率=治疗后正常例数/总例数×100%)。2 项^[15-16] RCTs 的 Meta 分析结果显示,单用复方苻

蓉益智胶囊(每日 3 次,每次 4 粒,疗程 3 个月)在提高患者痴呆向愈率、延缓痴呆的进程方面与单用甲磺酸双氢麦角毒碱片(喜得镇胶囊)效果相当。

6.2.5 减缓痴呆恶化率 单独使用复方苻蓉益智胶囊,可以减缓轻、中度血管性痴呆患者痴呆恶化率(证据级别为 D,推荐强度为强推荐)(恶化率=治疗后程度加重的例数/总例数×100%),提示疾病进程、进展加重情况。2 项^[15-16] RCTs 的 Meta 分析结果显示,单用复方苻蓉益智胶囊(每日 3 次,每次 4 粒,疗程 3 个月)与单用阳性药物甲磺酸双氢麦角毒碱片(喜得镇胶囊)3 个月后痴呆恶化率均为 0,服用复方苻蓉益智胶囊与喜得镇胶囊均可阻止痴呆进一步恶化。

6.2.6 减缓痴呆进程 单独使用复方苻蓉益智胶囊或联合治疗,可以减缓轻、中度血管性痴呆患者痴呆的进程。IV 期临床研究显示复方苻蓉益智胶囊可增加脑区激活程度,改善脑功能;阻止海马体缩小,抑制 T-tau 蛋白的聚集;改善脑血流量及血管内皮功能,从而延缓痴呆的进一步加重。使用复方苻蓉益智胶囊联合治疗血管性痴呆西药,如胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等^[29-30],可减缓轻、中度血管性痴呆患者的疾病进程。

6.2.7 改善患者精神、行为症状 复方苻蓉益智胶囊联合治疗血管性痴呆西药,可以改善轻、中度血管性痴呆患者精神、行为症状。对于血管性痴呆,Meta 分析结果显示,在 MMSE 评分方面,治疗 3、6 个月时,复方苻蓉益智胶囊联合西药优于单用西药;在蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分方面,治疗 3 个月时,复方苻蓉益智胶囊联合西药效果优于单用西药^[31]。

6.3 用法用量与疗程

针对不同程度的血管性认知障碍患者,共识建议用量每次 4 粒,每日 3 次。用药疗程方面,建议以 4 周为 1 个疗程,血管性痴呆患者至少服用 3 个疗程,具体以临床实际情况为主。

6.4 禁忌证与其他注意事项

说明书提示孕妇禁用;对复方苻蓉益智胶囊过敏者慎用。根据专家临床用药经验,建议肝功能异常患者慎用,使用过程中应定期进行肝功能监测,及时调整治疗方案,其机制可能为中药产生的毒素,蓄积于肝脏中难以排出而损伤肝功能。

7 安全性

服用复方苻蓉益智胶囊出现的不良反应多集中在消化系统,症状包括胃部不适、流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便溏、脘腹胀满、食欲下降、肝生化指标异常等。其他系统症状包括心悸、皮肤瘙痒等,但症状均较轻。建议肝功能异常患者慎用,使用过程中应定期进行肝功能监测,及时调整治疗方案。

8 利益冲突说明

项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明

书”,声明无利益冲突。在本文制定过程中,所有相关参与者均无利益冲突。企业人员主要负责组织、服务等事务性工作,不参与任何决策。

9 其他说明

本文参照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则·第1部分·标准化文件的结构和起草规则》《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》的规定起草。在临床应用过程中,若遇到特殊情况应结合实际处理,未来将根据新的循证证据和实践进行更新。

共识提出单位:中国中医科学院西苑医院、安徽雷允上药业有限公司。

共识归口:中华中医药学会。

共识主要起草单位:中国中医科学院西苑医院。

共识起草专家指导组:王永炎(中国中医科学院)、张伯礼(天津中医药大学)、沈宝藩(新疆维吾尔自治区中医医院)、唐启盛(北京中医药大学第三附属医院)、曹晓岚(山东中医药大学附属医院)、赵建军(长春中医药大学附属医院)。

共识主要起草人:张允岭(中国中医科学院西苑医院)、金香兰(北京中医药大学东方医院)、郭蓉娟(北京中医药大学东方医院)。

共识专家组:张允岭(中国中医科学院西苑医院)、金香兰(北京中医药大学东方医院)、郭蓉娟(北京中医药大学东方医院)、高颖(北京中医药大学东直门医院)、李培红(中国中医科学院西苑医院,药理学专家)、廖星(中国中医科学院中医临床基础医学研究所,方法学专家)、彭丹涛(中日友好医院)、韩瓔(首都医科大学宣武医院)、丁砚兵(湖北省中医院)、吴明华(江苏省中医院)、孙林娟(中国中医科学院西苑医院)、齐向华(山东中医药大学附属医院)、王健(长春中医药大学附属医院)、唐军(重庆市中医院)、刘远新(新疆维吾尔自治区中医医院)、周震(天津中医院大学附属医院)、闫咏梅(陕西中医院大学附属医院)、孙莉(吉林省中医药科学院第一临床医院)、伍大华(湖南省中医院研究院)、蔡业峰(广东省中医院)、杨文明(安徽中医药大学附属医院)、顾平(河北医科大学第一医院)等。

秘书工作组:鲁岳(中华中医药学会)、梁晓(中国中医科学院西苑医院)。

工作组其他人员:申伟(中国中医科学院西苑医院)、徐榛敏(中国中医科学院西苑医院)、迟显苏(中国中医科学院西苑医院)、魏竞竞(中国中医科学院西苑医院)、贾敏(中国中医科学院西苑医院)、刘少姣(北京中医药大学)、王业飞(北京中医药大学)。

[参考文献]

[1] 国家卫生健康委脑卒中防治工作委员会. 中国脑卒中防治指南规范[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2021.

[2] 中成药治疗血管性痴呆临床应用指南标准化项目组. 中成药

治疗血管性痴呆临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 273.

[3] 周小炫, 黄俊山, 谢敏, 等. 中医治未病·血管性轻度认知障碍专家共识[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 1.

[4] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南(2017版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018.

[5] 高颖. 脑血管疾病安全用药手册[M]. 北京:科学出版社, 2015.

[6] 高颖. 常见病中成药临床合理使用丛书·神经科分册[M]. 北京:华夏出版社, 2015.

[7] 李跃华. 老年病中西医实用手册[M]. 北京:科学出版社, 2017.

[8] 苏芮, 韩振蕴, 范吉平. $A\beta$ 致痴呆老龄大鼠模型海马 MARCKS 表达变化机制及中药对其调节作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3512.

[9] 赵玲, 徐秋萍, 李林. 聪圣胶囊对脑缺血大鼠学习记忆和神经细胞膜完整性的影响[J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(2): 16.

[10] 赵玲, 吴金英, 黄丰阳, 等. 聪圣胶囊抗血栓形成作用研究[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 27.

[11] 赵玲, 徐秋萍, 唐民科. 聪圣胶囊对鼠脑缺血损伤的保护及对脑血流与能量代谢的改善作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(5): 375.

[12] 赵玲, 徐秋萍, 李林. 早老龄小鼠脑缺血再灌后能量代谢障碍及聪圣胶囊对其影响[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5): 14.

[13] 马涛, 徐世军, 张允岭, 等. 益肾化浊解毒法对 D-半乳糖致痴呆小鼠学习记忆及氧化应激的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(7): 895.

[14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则试行[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[15] 童丽. 聪圣胶囊治疗老年期血管性痴呆(肝肾亏虚兼痰瘀阻络证)临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2004.

[16] 贾绍燕. “聪圣胶囊”治疗血管性痴呆的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2003.

[17] ROMÁN G C, TATEMICH I T K, ERKINJUNTTI T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop [J]. Neurology, 1993, 43(2): 250.

[18] KASAHARA Y. DSM-III (diagnostic and statistical manual of mental disorders, the 3d edition), a new diagnostic criteria in the United States[J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 1981, 83(10): 607.

[19] American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) [M]. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

[20] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3):

- 189.
- [21] HUGHES C P, BERG L, DANZIGER W L. A new clinical scale for the staging of dementia[J]. Br J Psychiatry, 1982, 140: 566.
- [22] 邹忆怀, 谢颖桢, 高颖, 等. 聪圣胶囊治疗血管性痴呆 30 例临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2001,24(6):54.
- [23] 曹晓岚, 宋旭霞, 胡志强, 等. 聪圣胶囊治疗老年期血管性痴呆临床研究[J]. 中国中医急症, 2002,11(2):80.
- [24] 宋旭霞. 聪圣胶囊治疗血管性痴呆 (VaD) 的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2002.
- [25] 李根祥, 费玉娥, 林勇. 复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆 60 例[J]. 医药导报, 2013,32(8):1035.
- [26] 倪凤元. 复方苻蓉益智胶囊治疗老年期血管性痴呆的临床观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [27] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012.
- [28] 王大鹏, 李杰, 马红. 复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆的临床效果观察[J]. 中国保健营养, 2015,27(12):30.
- [29] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会, 中国血管性认知障碍诊治指南编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737.
- [30] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(十一): 非阿尔茨海默病痴呆的治疗[J]. 中华医学杂志, 2020,100(17): 1294.
- [31] 苟金, 杨昊昕, 于姚, 等. 复方苻蓉益智胶囊治疗血管性认知障碍的疗效和安全性系统评价及 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(8): 1924.

[责任编辑 张燕]