

## · 临床应用指南 ·

## 中成药治疗血管性痴呆临床应用指南 (2020 年)

《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义 血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是以脑血管病变为主要病因的痴呆综合征, 属于血管性认知损害 (vascular cognitive impairment, VCI) 中较重的群体 (major VCI)<sup>[1-3]</sup>。VaD 是继阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 之后最常见痴呆原因。在 60 岁以上人群中, VaD 患病率为 1.26%~2.40%, 占有痴呆病因的 12%~20%<sup>[4]</sup>。从病史和临床特征来看, VaD 大体可分为两大类, 一类是急性或亚急性发病, 通常有明确的卒中史, 另一类是渐进或隐袭起病, 通常无明确的卒中史, 后者占 36%~67%<sup>[5,6]</sup>。

VaD 以认知损害、精神行为症状和生活能力下降为主要特征, 同时具备支持临床症状的脑血管病证据<sup>[7]</sup>。临床上常用胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂治疗 VaD。非典型抗精神病药物也被用于治疗痴呆伴随的精神行为症状, 但会加重认知损害<sup>[8]</sup>。促眠药用于治疗痴呆伴睡眠障碍, 使用 3 个月后不仅会损伤认知功能<sup>[9]</sup>, 还会增加死亡风险<sup>[10]</sup>。这些药物常规使用的临床获益具有争议。

中成药已成为我国治疗 VaD 的选择之一。过去 10 年批准了 2 种以 VaD 为适应证的中成药, 其他中成药虽非以 VaD 为适应证, 也具有良好临床使用基础。不同中成药存在应用指征 (如认知、精神行为、功能) 的差异, 存在辨病用药或辨证选药的不同, 不同药物疗效大小和证据水平也不尽相同。至今为止, 缺少供非中医类执业医师使用的中成药治疗 VaD 临床指南。这些给中成药合理使用带来困扰。

中国中药协会脑病药物研究专业委员会与中国老年保健协会阿尔茨海默病分会 (Alzheimer's Disease Chinese, ADC)、中华中医药学会脑病分会组成指南小组 (The Joint Guideline Group, JGG) 针对 VaD 治疗所涉及的问题, 在独立的系统评价和荟萃分析基础上, 通过专家共识形式, 制定本指南。本指南为临床医生治疗 VaD 提供中成药选择的一般原则, 也为患者家属及照料者提供相关信息。

## 2 指南制定方法

基金项目: 国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目 (No. SATCM-2015-BZ402)

通讯作者: 田金洲, Tel: 010-84013380, E-mail: jztian@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210114.158

2.1 临床问题构建 VaD 治疗中的临床问题涉及中成药应用指征、有效剂量、疗效终点和疗效水平, 单独用药和联合用药等。问题构建要素包括: (1) 对象 (population/patient) 为 VaD, 涉及病情程度、分期、证候, 应用指征包括认知、行为、功能、总体等不同症状; (2) 干预措施 (intervention/indicator) 为中成药, 涉及药物剂量、疗程, 单独使用或联合用药; (3) 比较因素 (comparator/control) 为安慰剂、胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂等; (4) 结果 (outcome) 为有效性和安全性, 主要结局包括认知功能、总体印象、行为症状和功能状态。认知测试如阿尔茨海默病评定量表-认知部分 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-cog) 或简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE), 总体印象如临床医生总体印象量表 (clinical global impression, CGI), 行为症状如神经精神指数 (neuropsychiatric inventory, NPI), 功能状况如日常生活活动量表 (activity of daily living, ADL)。此外, 还包括中医证候和安全性评价。

2.2 中成药遴选 迄今为止, 我国批准上市的和引进上市的以 VaD 为适应证的中成药非常有限, 故本指南涉及的中成药也包括了部分有一定临床研究证据但可能产品说明书中无 VaD 适应证的中成药。

2.3 检索策略 检索数据库包括中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊数据库 (VIP)、万方医学数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、美国国立医学图书馆 (Medline), 荷兰医学文摘数据库 (Embase)。中文检索词为中医药、中药、中成药、血管性痴呆/血管性认知损害/血管性认知障碍等, 英文检索词为 vascular dementia/vascular cognitive impairment/vascular cognitive disorder, traditional Chinese medicine, Chinese herbal medicine, Chinese patent drug, Chinese patent medicine 等。

## 2.4 文献纳入、排除标准及资料提取

2.4.1 纳入标准 与上述临床问题一致的原始研究 (随机盲法对照研究)、系统综述和荟萃分析、指南和共识。

2.4.2 排除标准 (1) 非人体试验; (2) 研究对象非 VaD; (3) 干预措施不是中成药; (4) 非对照性试验, 如经验总结、文献综述、理论探讨、个案报道、病例系列等 (5) 研究目的不是评价有效性和安全性。

**2.4.3 资料提取** 阅读全文后提取最终纳入文献的相关资料, 内容包括: 作者、发表时间、研究设计、研究对象、样本量、采用的诊断标准及纳入排除标准、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、试验周期、用药剂量、结局评价指标、安全性评价指标等。将上述内容填入《临床研究资料信息表》, 包括基本信息、证据要素和风险判断三部分, 作为证据分级和推荐的依据。

**2.5 纳入文献的方法学质量评价** 按照《Cochrane 干预措施系统评价手册》(5.1.0 版) 的偏倚风险评估工具对研究进行风险评估, 包括“随机序列的产生”“分配隐藏”“对受试者、实验人员实施盲法”“对结局评估者实施盲法”“结果数据的完整性”“选择性报告研究结果”“其他偏倚来源”7 个条目<sup>[11]</sup>。针对每个条目做出判断: “低风险”: 表示偏倚风险较低, 文献可信度较高; “高风险”: 表示文献数据可能有较大的偏倚可能; “风险不确定”: 表示文献中缺少足够的信息以对相应条目做出明确的判断, 代表中度偏倚风险。由两名研究员独立完成评估, 如遇分歧通过第三位研究者协助解决。

**2.6 证据综合分析** 采用 Revman 5.3.5 软件进行荟萃 (Meta) 分析<sup>[14]</sup>, 估计中成药单独治疗组与安慰剂组之间、中成药治疗组与西药之间、中成药联合西药与安慰剂或其他对照药之间的疗效差异。(1) 对于连续性变量, 采用治疗前后的变化值进行分析。如果原文中没有提供治疗前后的变化值, 仅提供了治疗前后的均值和标准差, 或提供了标准误或可信区间, 则根据《Cochrane 干预措施系统评价手册》提供的公式, 利用已有的资料计算得出。(2) 对于相同干预措施及相同疗效指标的研究进行异质性评价, 如果  $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ , 表示研究之间异质性较小, 可采用固定效应模型进行分析。如果  $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ , 表示研究之间异质性较大, 应先分析异质性的来源, 可根据差异可能的来源进行亚组分析。如仍具有较大的异质性, 可采用随机效应模型。(3) 对于计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 表示, 结局指标单位一致的计量资料采用均值差表示 (mean difference, MD), 单位不一致的计量资料采用标准化均值差标准 (standardized mean difference, SMD), 所有资料均采用 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 表达。

**2.7 证据体的质量评价与推荐标准** 第一步: 采用改良 Jadad 量表对临床研究证据进行初评<sup>[12]</sup>。第二步: 参照推荐的分级、评估、制定与评价系统 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 将质量较高的研究纳入证据质量分级<sup>[13]</sup>。第三步: 根据证据级别, 综合荟萃分析结果, GRADEpro 软件对证据进行分析形成证据表, 供专家审阅。第四步: 采取专家小组会议达成推荐意见共识。证据质量从高到低依次为 1 级、2 级、3 级、4 级, 推荐强度分为 A

级 (强推荐)、B 级 (弱推荐) 和 C 级 (专家意见)。

**2.8 推荐意见形成** 初步筛选后获得 8830 项研究, 并进行逐级排除, 最终获得 59 项研究纳入本研究, 涉及中成药包括银杏叶片 (包括 EGb761 和国产品)、天智颗粒、复方苻蓉益智胶囊、复方丹参片和通心络胶囊, 其中国产银杏叶片、复方丹参片及通心络胶囊说明书无认知障碍或 VaD 适应证。24 项研究<sup>[15-38]</sup> 为银杏叶制剂, 其中 12 项为 EGb761 (含 3 项 Meta 分析)<sup>[15-26]</sup>, 12 项国产银杏叶片<sup>[27-38]</sup>。18 项研究<sup>[39-56]</sup> 为天智颗粒, 7 项研究<sup>[57-63]</sup> 为复方苻蓉益智胶囊, 3 项研究<sup>[64-66]</sup> 为复方丹参片, 7 项研究<sup>[67-73]</sup> 为通心络胶囊。

### 3 推荐意见及其证据描述

临床问题: 中成药对 VaD 患者症状的有效性和安全性如何?

**3.1 推荐意见 1** 高剂量 EGb761 (240 mg/d) 治疗 22~26 周, 对轻中度 VaD 患者认知和精神行为症状有效 (2B), 且耐受性良好 (2B)。

证据描述: 8 项 EGb761 治疗痴呆的研究<sup>[14-22]</sup>, 除 1 项研究以单纯 AD 为研究对象外, 其他研究均为痴呆 (包括 AD 和 VaD), 无以单纯 VaD 为研究对象的报道, 但 3 项研究<sup>[14, 19, 22]</sup> 对 AD 和 VaD 两组分别进行了亚组分析。

5 项研究<sup>[14, 1, 19-22]</sup> 报道了 EGb761 (240 mg/d) 治疗 24~26 周对痴呆 (AD/VaD) 患者 (1 440 例) 认知的影响, EGb761 组认知测试 (Syndrom-kurztest, SKT) 改善显著优于安慰剂 [ $MD = -1.74$ , 95%CI (-2.04, -1.44),  $P < 0.00001$ ]。3 项研究<sup>[18, 21, 22]</sup> 报道了 EGb761 (240 mg/d) 对痴呆患者 (1201 例) 行为的影响, EGb761 组 NPI 的改善显著优于安慰剂组 [ $MD = -4.88$ , 95%CI (-9.09, -0.67),  $P = 0.02$ ]。3 项研究<sup>[16, 21, 22]</sup> 报道了 EGb761 对痴呆患者 (806 例) 总体印象的影响, 结果显示 EGb761 组总体印象评估 (Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change, ADCS-CGIC) 的改善与安慰剂组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.08$ )。由于不同研究之间异质性较大, 进一步根据 EGb761 剂量不同进行亚组分析, 结果显示 240 mg/d 组 ADCS-CGIC 改善显著优于安慰剂组 [ $MD = -0.70$ , 95%CI (-0.85, -0.55),  $P < 0.00001$ ], 120 mg/d 组和安慰剂组比较差异无统计学意义 ( $P = 1.00$ )。这些提示 EGb761 的临床效益存在量效关系。

3 项研究的亚组 Meta 分析<sup>[14, 19, 22]</sup> 结果显示, EGb761 (240 mg/d) 治疗 VaD 患者 (347 例) 22~24 周, SKT 变化差异无统计学意义 [ $MD = -2.43$ , 95%CI (-5.43~0.47),  $P = 0.10$ ], SKT 变化 AD 与 VaD 间比较差异无统计学意义 [ $MD = -0.20$ , 95%CI (-0.72~0.33),  $P = 0.46$ ], NPI 分数变化 AD 与 VaD 间比较差异无统计学意义 [ $MD = -1.01$ , 95%CI (-2.22~0.19),  $P = 0.10$ ]。一项基于 24 周的随机安

安慰剂对照试验, 纳入 404 例轻中度痴呆 (MMSE: 14~25) 伴精神行为症状 (NPI  $\geq 5$  分), 其中 71 例为 VaD。亚组分析显示, VaD 患者接受 EGb761 (240 mg/d) 治疗, 治疗组 SKT 分数 [MD=-1.4, 95% CI (-1.8, -1.0)] 与安慰剂 SKT 分数 [MD=+0.3, 95% CI (-0.1, 0.7)] 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 NPI [MD=-3.2, 95% CI (-4.0, -2.3)] 与安慰剂 NPI [MD=0, 95% CI (-0.9, 0.9)] 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组间不良事件发生率基本相似<sup>[22]</sup>。

3 项 Meta 分析<sup>[23, 26]</sup>证实 EGb761 (240 mg/d) 治疗痴呆伴精神行为障碍 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) 患者 20~24 周具有显著效益<sup>[23, 24, 26]</sup>。一项纳入 4 项试验的 Meta 分析显示, 与安慰剂比较, 240 mg/d 治疗痴呆伴 BPSD (1 598 例) NPI 的 SMD 为 -3.85 [95% CI (-4.50, -3.21),  $P = 0.001$ ], 其照料者痛苦评分 (caregiver distress score, CDS) 的 SMD 为 -2.30 [95% CI (-2.68, -1.91),  $P < 0.001$ ]<sup>[24]</sup>。一项纳入 6 项试验的 Meta 分析显示, EGb761 及安慰剂组之间的不良事件发生率比较差异无统计学意义 ( $P = 0.82$ )<sup>[14-18, 21, 22]</sup>。结果为推荐 EGb761 以 240 mg/d 日剂量治疗痴呆伴 BPSD 提供了依据。

3.2 推荐意见 2 国产银杏叶片对轻中度 VaD 患者认知损害可能有益 (3C), 但不同规格品种的有效剂量和对照措施差异较大, 缺少足够样本量、足够疗程、标准结局测量以及安全性数据 (C)。

证据描述: 国产银杏叶片缺少对精神行为症状的研究, 也缺少单独使用安慰剂为对照的研究<sup>[27-38]</sup>。7 项研究<sup>[27, 30, 31, 33-35, 38]</sup>比较了银杏叶制剂单用与联用其他促智药物对 VaD 患者 MMSE 的疗效。纳入研究的银杏叶剂量及所联用的促智药物差异较大: 1 项研究<sup>[27]</sup>为银杏叶片 3 片/d (单片剂量不详) 联用多奈哌齐 5 mg/d 治疗 12 周, 与单用银杏叶片和单用多奈哌齐比较的三臂试验; 3 项研究<sup>[33-35]</sup>比较了银杏叶片 57.6~240 mg/d 联合尼麦角林 15~180 mg/d 治疗 12~24 周/6 个月与单用尼麦角林的疗效; 2 项研究<sup>[33, 36]</sup>比较了银杏叶片 240 mg/d 联用尼莫地平 90 mg/d 治疗 3 个月与单用尼莫地平的疗效, 1 项研究<sup>[38]</sup>比较了银杏叶片 6 片/d (单片剂量不详) 联用石杉碱甲 0.3 mg/d 治疗 6 个月与单用石杉碱甲的疗效。以上结果显示联合用药有增效作用 [与多奈哌齐对照: MD=1.90, 95% CI (0.84~2.96),  $P = 0.0004$ ; 与尼麦角林对照: MD=2.62, 95% CI (1.33~3.90),  $P < 0.001$ ; 与尼莫地平对照: MD=4.59, 95% CI (3.47~5.70),  $P < 0.001$ ; 与石杉碱甲比较: MD=2.36, 95% CI (0.57~4.15),  $P = 0.01$ ], 但研究质量相对较低。

5 项研究<sup>[32, 34-36, 38]</sup>报道银杏叶片与其他促智药对照治疗 12~24 周或 3~6 个月对 VaD 患者日常生活能力的影响。

对照的促智药物包括多奈哌齐、尼麦角林、尼莫地平和石杉碱甲。银杏叶片的剂量相差较大, 2 项研究<sup>[35, 38]</sup>为 57.6 mg/d, 2 项研究<sup>[34, 36]</sup>为 240 mg/d, 2 项研究未说明单片剂量, 分别描述为 3 片/d<sup>[32]</sup>和 6 片/d<sup>[38]</sup>。5 项研究均以 ADL 作为功能结局, 显示银杏叶片联用多奈哌齐或尼莫地平治疗 VaD 患者, ADL 量表分数变化与单用多奈哌齐 [MD=-3.30, 95% CI (-7.21~0.61),  $P = 0.10$ ] 或尼莫地平 [MD=1.60, 95% CI (-3.30~6.50),  $P = 0.52$ ] 比较无差异。虽然联合尼麦角林优于单用尼麦角林的疗效 [MD=-2.77, 95% CI (-5.14~-0.39),  $P = 0.02$ ], 但作用微小, 各亚组样本量偏小, 异质性较大 ( $I^2 = 71\%$ )。

3.3 推荐意见 3 天智颗粒治疗 24 周, 可缓解轻中度 VaD 患者精神行为症状或肝阳上亢证, 同时改善认知功能 (2B), 联合多奈哌齐对认知有协同作用 (3C)。

证据描述: 7 项研究<sup>[43-46, 49, 56]</sup>均为天智颗粒治疗 VaD 与常规治疗或安慰剂比较。其中 1 项为 24 周的随机盲法对照试验, 天智颗粒 (15 g/d, 232 例)、多奈哌齐 (5 mg/d, 233 例) 和安慰剂 (55 例) 3 组患者治疗轻中度 VaD 肝阳上亢证患者前后主要认知结局 (vascular dementia assessment scale cognitive subscale, VADAS-Cog) 变化差值分别为 6.20 [95% CI (5.31~7.09)]、6.53 [95% CI (5.63~7.4)]、3.47 [95% CI (1.76~5.19)], 治疗组变化达到最小显著性差异值 (2.37 分) 的比率为 70.69%, 与多奈哌齐组比较差异无统计学意义 (68.10%,  $P = 0.54$ ), 但优于安慰剂 (49.09%,  $P < 0.001$ ), 提示 24 周的天智颗粒治疗可使轻中度 VaD 肝阳上亢证患者获得与多奈哌齐等同的认知疗效, 但次要认知结局 (MMSE) 变化治疗组与安慰剂比较差异无统计学意义 ( $P = 0.07$ )。天智颗粒治疗组行为结局 (NPI) 改善优于安慰剂 (-3.03  $\pm$  4.84 vs -0.36  $\pm$  5.70,  $P = 0.005$ ), 肝阳上亢证量表评分改善优于安慰剂组 (-3.93  $\pm$  3.62 vs -2.49  $\pm$  2.94,  $P = 0.03$ )<sup>[56]</sup>。

以 MMSE 为认知结局的荟萃分析纳入 580 例 VaD 患者, 疗程 30 天~6 个月, 天智颗粒剂量均为 15 g/d。其中 5 项<sup>[43-44, 46, 56]</sup>研究的亚组分析结果显示, 天智颗粒对 VaD 患者 MMSE 评分有改善。其中 2 项研究 (404 例)<sup>[43, 46]</sup>比较天智颗粒与常规治疗对 VaD 患者 ADL 的影响, 疗程分别为 1 个月和 6 个月。结果显示天智颗粒对 ADL 无明显效益 [SMD=-0.52, 95% CI (-1.09~0.04),  $P = 0.07$ ]。

3 项研究<sup>[47, 50, 53]</sup>比较天智颗粒与多奈哌齐的效益, 一致性结果显示对 VaD 患者 (407 例) 两组间认知 (MMSE) 的改善差异无统计学意义 ( $P = 0.62$ )。3 项研究<sup>[52-54]</sup>报道天智颗粒联合多奈哌齐治疗 VaD 患者 (221 例) 的疗效, 结果显示联合用药的认知获益 (MMSE) 优于单用多奈哌齐 [MD=2.63, 95% CI (1.24~4.01),  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 65\%$ ], 但是联合治疗<sup>[54, 55]</sup>对 VaD 患者的 ADL 无额外获益 ( $P = 0.09$ )。

8 项研究<sup>[39-41, 45, 48, 51, 55]</sup>比较天智颗粒与西坦类药物的

疗效，共纳入 579 例患者，结果显示天智颗粒治疗 VaD 患者（579 例）认知获益（MMSE）优于吡拉西坦 [MD=1.99, 95%CI (0.90~3.08), P<0.001, I<sup>2</sup>=85%]，但与奥拉西坦、茴拉西坦比较差异无统计学意义。西坦类药物治疗 VaD 具有争议，影响了研究的证据质量。

**3.4 推荐意见 4** 复方苳蓉益智胶囊对轻中度 VaD 肾虚痰瘀证患者认知损害可能有益（3C），但缺少足够样本量和足够疗程以及标准结局测量的疗效数据。

**证据描述：**有 2 项随机双盲安慰剂对照研究 [57,58] 纳入 183 例 VaD 患者，结果显示复方苳蓉益智胶囊治疗 60 天对 VaD 肾虚痰瘀证患者 MMSE 分数的改善优于安慰剂 [MD=2.43, 95%CI (0.90~3.95), P=0.002, I<sup>2</sup>=0%]，同样可以改善 Blessed 行为量表 [MD=-1.53, 95%CI (-2.14~-0.91), P<0.001, I<sup>2</sup>=0%]。

上述研究的认知获益（MMSE）在 60 天的变化值（2.43 分）大于国际上 6 个月的最小临床意义差异值（1.37 分） [74-76]，是否受到 VaD 认知波动特点和疗程、结局、样本量等研究设计因素的影响，有待进一步探讨。均为上市前的研究数据，足够样本量和足够疗程以及标准结局测量的疗效数据尚未见均报道。

**3.5 推荐意见 5** 复方丹参片治疗 24 周对轻中度 VaD 瘀阻脑络证患者认知损害可能有益（3C），但缺少足够样本量研究证据的支持。

**证据描述：**尚未见到复方丹参片对 VaD 患者精神行为症状影响的研究报道，3 项研究 [64-66] 以 ADAS-cog 及 MMSE 作为认知结局评价了复方丹参片治疗轻中度很可能 VaD（142 例）的疗效，疗程为 12~24 周。复方丹参片对 VaD 患者认知 ADAS-cog 评分的改善优于安慰剂组 [MD=-3.43, 95%CI (-5.0~-1.77), P<0.001, I<sup>2</sup>=33%]。复方丹参片治疗轻中度 VaD 瘀阻脑络证患者 12 周 ADAS-cog 即显示出与安慰剂组的差异 [MD=-2.27, 95%CI (-4.46~-0.08), P=0.04, I<sup>2</sup>=0%]，24 周时 ADAS-cog 与安慰剂组的差异更明显 [MD=-4.50, 95%CI (-6.72~-2.27), P<0.001, I<sup>2</sup>=0%]，但 MMSE 得分两组间比较差异无统计学意义 [MD=2.25, 95%CI (-0.85~5.35), P=0.16]。证据提示复方丹参片短期治疗（12 周）无认知获益，较长期治疗（24 周）可使认知获益，同时 ADL 也有改善 [MD=-5.77, 95%CI (-10.25~-1.29), P=0.01, I<sup>2</sup>=67%]，但较大的异质性及小样本降低了结果的可靠性。这些提示复方丹参片对轻中度 VaD 瘀阻脑络证患者认知可能有益，但缺少足够样本量研究证据的支持。

**3.6 推荐意见 6** 通心络胶囊对 VaD 患者认知损害可能有益（3C），但应用指征不明确，也缺少标准的疗程、对照措施、足够样本量和结局测量的疗效数据。

**证据描述：**4 项研究 [67-73] 报道通心络胶囊治疗对 VaD 患者（414 例）认知结局 MMSE 的疗效，疗程 2~3 个月，

均以一般治疗为对照，结果显示通心络胶囊对 MMSE 的改善显著优于一般治疗组 [MD=2.84, 95%CI (2.43~3.52), P<0.001, I<sup>2</sup>=27%]。3 项研究 [71-73] 报道通心络胶囊治疗 2~3 个月对 VaD 患者（322 例）ADL 的影响，未见组间差异 [MD=2.53, 95%CI (-3.61~8.67), P=0.42]。这些提示通心络胶囊对 VaD 患者认知可能有益，但缺少标准的疗程、对照措施、足够样本量和结局测量的疗效证据的支持。

**4 中成药治疗 VaD 药物推荐流程（图 1）。**

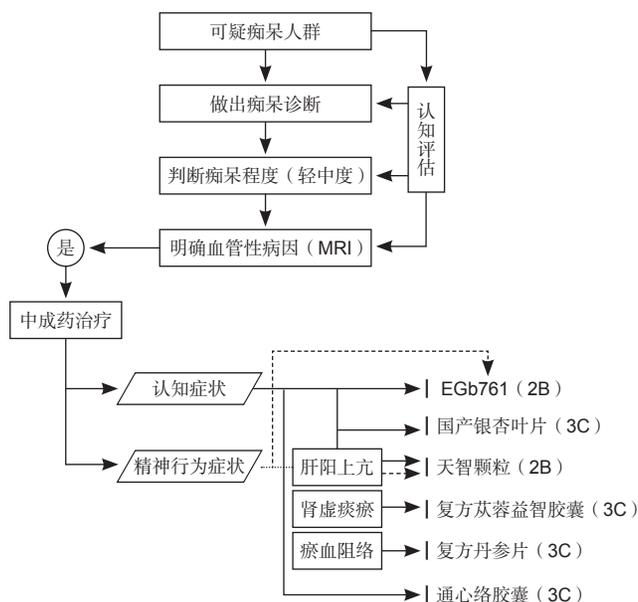


图 1 中成药治疗 VaD 药物推荐流程图

**5 本指南的局限及不足** 本指南基于目前可获得的临床研究证据，推荐用于治疗 VaD 的中成药包括国外批准用于痴呆或认知障碍的 EGb761，我国批准以 VaD 为适应证的天智颗粒和复方苳蓉益智胶囊，以及具有类似作用但适应证无 VaD 的国产银杏叶片、复方丹参片和通心络胶囊。本指南推荐所依据的高质量研究证据相对不足，证据质量中等或偏低，因此推荐强度不高。指南推荐意见的确定也参考了以下两种有效性判断标准。

其一，有效性评价指标。美国 FDA 最新阿尔茨海默病药物开发指南认为：采用认知和功能（总体或行为）指标联合评价方法，可以确保通过功能指标评价的获益来判断认知改善的临床意义，还可以确保观察到认知指标测试出的 AD 核心症状在功能（总体或行为）指标方面的获益。这种将评价指标一分为二的方法在 AD 临床有效性评价中被普遍使用 [74]。结果显示：（1）高剂量银杏叶提取物 EGb761 治疗轻中度痴呆（含 AD 及 VaD）26 周或 22 周，具有改善认知（SKT）和精神行为症状（NPI）的作用，治疗 VaD 的数据均来自亚组分析，证据质量中等。（2）天智颗粒治疗轻中度 VaD 患者 24 周，具有改善认知功能（ADAS-cog、MMSE）和精神行为症状（NPI）的双重作用，达到了与

天智颗粒平肝潜阳功能一致的临床效益预期。但这些药物对功能指标的改善还有待进一步证据支持。

其二, 最小临床意义差值。美国 FDA 阿尔茨海默病药物开发专家小组提出了最小临床意义差值, 即接受药物治疗 6 个月后, 与安慰剂比较, ADAS-cog 平均改变相差 2.37 分或 MMSE 平均改变相差 1.37 分作为具有临床意义的最小认知获益标准, 总体印象分数变化差异值为 1.5~3.9 分作为具有临床意义的最小总体获益标准<sup>[75]</sup>。或者与基线比较, NPI 减少 8.0 分作为具有临床意义的最小行为获益变化值<sup>[76]</sup>。EGb761 和天智颗粒的研究质量相对更好 (2 级证据), 进一步分析显示: (1) 高剂量银杏叶提取物 EGb761 治疗具有改善认知和精神行为症状的作用, 这些效应均不是来自对 VaD 的直接观察, 影响了推荐强度。(2) 天智颗粒治疗 24 周, VADAS-cog 平均改变 -6.20 (95%CI: 5.31~7.09, 与安慰剂的差值为 2.73,  $P=0.004$ ), 达到 -2.37 分的病例比率为 70.69%, 显著优于安慰剂 (49.09%,  $P<0.001$ ), 达到了最小的认知获益水平。NPI 平均改变  $-3.03 \pm 4.84$  优于安慰剂的  $-0.36 \pm 5.70$  ( $P=0.005$ ), 未达到最小行为获益水平, 给予了谨慎推荐 (B 级)。

其他中成药在研究设计和结局指标设计有进一步改进的必要。例如, 根据国外研发的银杏叶制剂对 VaD 患者精神行为症状有益的结果推测, 国产银杏叶制剂可能会有同样的效益。然而, 国产银杏叶制剂研究均未将精神行为症状列入结局指标, 且研究设计非安慰剂对照, 虽然观察了认知或功能, 普遍采用不敏感的 MMSE 作为认知测量终点, 对日常生活活动的影响结果也不一致, 加上不同研究之间的异质性和不同品种制剂工艺的差异性, 难以获得此类品种一致性疗效结论。这些提示进一步进行银杏叶制剂单一品种临床研究是必要的。支持复方苻蓉益智胶囊治疗 VaD 的随机安慰剂对照试验疗程相对短, 终点指标为 MMSE 和 Blessed 行为量表, 缺乏更长疗程和更为敏感的疗效评估指标的研究证据。支持复方丹参片 24 周治疗对 VaD 患者认知功能 (ADAS-cog 而非 MMSE) 有效, 但对日常生活能力无明显改善, 未能满足上述有效性判断标准。通心络胶囊治疗对 VaD 认知功能 (MMSE) 可能有益, 只有 12 周疗程, 结局指标设计也存在局限性。

综上所述, 本指南推荐主要基于临床研究证据体的荟萃分析结果, 由于多数研究存在设计不规范和质量偏低问题, 如随机化描述不清、非盲法安慰剂对照设计、样本量小及疗程短、结局设计不合理和终点指标不规范等, 加上研究的异质性, 导致偏倚风险较大, 直接影响结果的可靠性及其推荐意见的强度。中成药治疗 VaD 临床应用指南仍需要更高级别的证据支持, 经过良好设计的中药新药和中成药临床研究也许会给 VaD 带来新的希望。

5 更新计划 本指南拟 3 年左右更新 1 次。

利益冲突: 无。

指南标准化项目组核心成员: 张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

执笔人: 田金洲、解恒革

主审: 王永炎 (中国中医科学院临床基础医学研究所)、张伯礼 (天津中医药大学)、王鲁宁 (中国人民解放军总医院)、王荫华 (北京大学第一医院神经内科)

共识小组: 田金洲 (北京中医药大学东直门医院脑病科)、解恒革 (中国人民解放军总医院南楼神经科)、黄燕 (广东省中医院脑病科)、秦斌 (卫生部北京医院神经内科)、时晶 (北京中医药大学东直门医院脑病科)、樊东升 (北京大学第三医院神经内科)、赵建军 (长春中医药大学附属医院脑病科)、李小刚 (北京大学第三医院神经内科)、林亚明 (云南省中医院脑病科)、闫咏梅 (陕西中医药大学附属医院脑病科)、张玉莲 (天津中医药大学第二附属医院脑病科)、杨东东 (成都中医药大学附属医院脑病科)、张云云 (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科)、倪敬年 (北京中医药大学东直门医院脑病科)

咨询小组

中医临床专家: 陈可冀 (中国中医科学院西苑医院)、涂晋文 (湖北省中医院)、唐启盛 (北京中医药大学第三附属医院脑病科)、张允岭 (中国中医科学院西苑医院)、刘金民 (北京中医药大学东方医院脑病科)

西医临床专家: 王新平 (天津市环湖医院神经内科)、杜怡峰 (山东省立医院神经内科)、吕佩源 (河北省人民医院神经内科)、张巍 (首都医科大学附属天坛医院神经内科)、肖卫忠 (北京大学第三医院神经内科)、乔立艳 (清华大学玉泉医院神经内科)、周卫东 (应急总医院神经内科)

循证医学专家: 刘建平 (北京中医药大学循证医学中心)、张俊华 (天津中医药大学科技处)、费宇彤 (北京中医药大学循证医学中心)

秘书组: 刘霞蔚 (北京中医药大学第三附属医院脑病科)、周波 (中国人民解放军总医院南楼神经科)、李婷 (北京中医药大学东直门医院脑病科)

#### 参 考 文 献

- [1] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop [J]. *Neurology*, 1993, 43 (2): 250-260.
- [2] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2672-2713.
- [3] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. A VASCOG statement [J]. *Alzheimer's Dis Assoc Disord*, 2014, 28

- (3): 206-218.
- [4] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's Dement*, 2015, 11 (3): 332-384.
- [5] Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Poststroke dementia [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4 (11): 752-759.
- [6] Chui H. Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury [J]. *Neurol Clin*, 2000, 18 (4): 951-978.
- [7] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的血管性痴呆筛查和诊断框架 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58 (1): 10-16.
- [8] Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168 (8): 831-839.
- [9] Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11): e49113.
- [10] Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, et al. Risk of death associated with new benzodiazepine use among persons with Alzheimer's disease: A matched cohort study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33 (4): 583-590.
- [11] Higgins JP & Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [EB/OL]. [2020-11-31] <https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm>
- [12] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17 (1): 1-12.
- [13] 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: 383-394.
- [14] The Cochrane Collaboration. Review Manager (Rev-Man). 5.3.5, 2014 [EB/OL]. [2020-11-31] <https://review-manager.software.informer.com/>.
- [15] Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29 (2): 47-56.
- [16] Le Bars PL, Kieser M, Itilb KZ. A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the *Ginkgo biloba* Extract EGb 761 in dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000, 11 (4): 230-237.
- [17] van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, et al. *Ginkgo* for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial [J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56 (4): 367-376.
- [18] Napryeyenko O, Borzenko I, the GINDEM-NP Study Group. *Ginkgo biloba* special extract in dementia with neuropsychiatric features [J]. *Arzneimittel Schung*, 2007, 57 (1): 4-11.
- [19] Napryeyenko O, Sonnik G, Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 by type of dementia: Analyses of a randomised controlled trial [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 283 (1-2): 224-229.
- [20] Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn A, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features. A randomized controlled trial [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 6 (11): 1186-1194.
- [21] Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46 (6): 716-723.
- [22] Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, et al. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease and vascular dementia: Results from a randomised controlled trial [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45 (2): 41-46.
- [23] Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7 (1): 209-215.
- [24] Gauthier S & Schlaefke S. Efficacy and tolerability of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 2065-2077.
- [25] von Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17 (8): 622-633.
- [26] Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al. Treatment effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30 (3): 285-293.
- [27] 李小黎, 郑琴, 李侠. 银杏叶片治疗非痴呆型血管性认知功能障碍的临床研究 [A]. 世界中联中医、中西医结合老年医学学术大会论文集 [C]. 北京: 世界中医药联合会, 2010.
- [28] 邹田生, 吴景忠, 韩珊珊. 中西医结合治疗非痴呆型血管性认知功能障碍 [J]. *吉林中医药*, 2013, 33 (5): 487-489.
- [29] 郭峥, 马宝山. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶片治疗血管性痴呆 20 例临床观察 [J]. *中国社区医师 (医学专业半月刊)*, 2009, 11 (12): 56.
- [30] 任雁黎. 银杏叶提取物联合尼莫地平改善血管性痴呆患者的认知功能 [J]. *护士进修杂志*, 2009, 24 (8): 688-689.
- [31] 刘俊贤, 杨惠萍. 银杏叶并尼麦角林治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9 (8): 1018-1019.
- [32] 赵颖, 王增军, 田作蓉, 等. 银杏叶提取物联合尼麦角林治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20 (34): 4351-4352.
- [33] 张秀艳, 王莉. 银杏叶提取物联合尼莫地平改善血管性痴呆的疗效 [J]. *大家健康 (学术版)*, 2013, 7 (12): 95.
- [34] 冯春艳. 银杏叶片联合尼莫地平治疗非痴呆型血管性认知功能障碍 60 例 [J]. *河南中医*, 2014, 34 (2): 243-244.
- [35] 职瑾, 段斌, 裴纪文, 等. 银杏叶片联合石杉碱甲片治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. *陕西中医*, 2014, 35 (11): 1468-1469.

- [36] 邵义泽, 李钊. 多奈哌齐联合银杏叶片治疗脑梗死后认知障碍的临床观察. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (14): 1688-1689.
- [37] 何保军. 多奈哌齐联合银杏叶片治疗脑梗死后认知功能障碍的疗效及安全性分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10 (13): 215-216.
- [38] 吴晓丹. 银杏联合尼麦角林片对血管性痴呆患者认知功能的改善 [J]. 中国民康医学, 2016, 28 (4): 78-79, 83.
- [39] 刘桂荣. 天智颗粒治疗轻度及中度血管性痴呆疗效观察 [J]. 中国社区医师 (医学专业半月刊), 2009, 11 (19): 119.
- [40] 李文涛, 冯玉景. 天智颗粒对基底节梗死急性期患者智能障碍的作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13 (10): 72-73.
- [41] 武继涛. 天智颗粒治疗轻、中度血管性痴呆 27 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (17): 272-273.
- [42] 杨旻. 天智颗粒治疗血管性痴呆临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14 (4): 83-84.
- [43] 王少华. 天智颗粒对血管性痴呆认知功能及事件相关电位 P300 的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15 (3): 83-84.
- [44] 李建波, 张殿印, 侯玉琴. 天智颗粒治疗血管性痴呆 59 例疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15 (3): 84-85.
- [45] 李香, 方圆, 陈文武, 等. 天智颗粒对非痴呆性血管认知障碍患者的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16 (3): 63-65.
- [46] 魏春华. 天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16 (16): 83-84.
- [47] 张春源. 天智颗粒治疗血管性痴呆肝阳上亢证的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2014.
- [48] 闻公灵. 天智颗粒治疗肝阳上亢型血管性痴呆的临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19 (9): 117-118.
- [49] 张江涛. 天智颗粒治疗血管性轻度认知功能障碍 21 例观察 [J]. 浙江中医杂志, 2016, 51 (6): 426.
- [50] 李世林. 中西医结合预防血管性痴呆的探讨 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14 (9): 39-40.
- [51] 杨金兰. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17 (24): 115-116.
- [52] 李亚军, 张书宁, 黄为, 等. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆肝阳上亢证的疗效观察 [J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11 (1): 78-79, 88.
- [53] 刘雪辉, 曹平, 钟文, 等. 天智颗粒联合盐酸多奈哌齐片对轻中度肝阳上亢证血管性痴呆的临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (7): 177-181.
- [54] 钱志平. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆肝阳上亢证 31 例 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13 (10): 151-152.
- [55] 吴斌, 徐清, 顾君, 等. 天智颗粒治疗轻、中度血管性痴呆疗效观察 [J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21 (12): 1774-1776.
- [56] Shi J, Wei MQ, Ni JN, et al. Tianzhi Granule improves cognition and BPSD of vascular dementia: a randomized controlled trial [J]. J Transl Med, 2020, 18 (1): 76-86.
- [57] 张伯礼, 王永炎, 陈汝兴, 等. 健脑益智颗粒治疗血管性痴呆的随机双盲临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (8): 577-580.
- [58] 邹忆怀, 高颖, 张华. 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): 54-57.
- [59] 王雅荣. 益肾化痰活血法治疗中风后轻度认知障碍的临床研究 [C]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [60] 邱芬芬. 中医综合方案治疗中风后轻度认知功能障碍临床研究 [C]. 长春: 长春中医药大学, 2013.
- [61] 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 [C]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [62] 孟超. 益肾活血化痰法治疗中风后轻度认知功能损害的临床研究 [C]. 长春: 长春中医药大学, 2012.
- [63] 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): 1035-1037.
- [64] Wei MQ, Tian JZ, Shi J, et al. Effects of Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis in treating patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, double-blind and parallel-controlled trial [J]. J Integr Med, 2012, 10 (11): 1240-1246.
- [65] 翁映虹. 复方丹参片治疗瘀血阻络型血管性痴呆的临床研究 [C]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [66] 邓桂英. 复方丹参片治疗血管性痴呆后的随访研究 [C]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [67] 张开凤, 贾春霞. 通心络胶囊对血管性痴呆患者脑循环动力学及认知功能的影响 [J]. 中国乡村医药, 2010, 17 (10): 34-35.
- [68] 韩丽, 李鹏超, 张志敏. 通心络胶囊对血管性痴呆认知功能及血液流变学的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37 (9): 1132-1133.
- [69] 杨萍, 李然, 郑程程, 等. 通心络胶囊佐治腔隙性脑梗死伴血管性认知功能障碍患者的疗效及对细胞因子、血液流变学的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15 (7): 742-746.
- [70] 赵芸. 通心络胶囊对腔隙性脑梗死合并血管性痴呆患者认知功能及血液流变学的影响 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15 (7): 47-48.
- [71] 王玲玲, 王孝妹. 通心络胶囊治疗血管性痴呆患者的临床疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2005, 4 (5): 260-262.
- [72] 郝伟平, 叶锋华, 李丽珠. 通心络胶囊治疗血管性痴呆患者临床观察 [J]. 临床心身疾病杂志, 2006, 12 (6): 424-425.
- [73] 陈春雷, 邱智辉, 苏世鑫, 等. 通心络治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2009, 8 (5): 272-274.
- [74] FDA. Guidance for industry-early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment [EB/OL]. [2018-2-15] <https://www.fda.gov/media/110903/download>
- [75] Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014 [J]. J Intern Med, 2014, 275 (3): 251-283.
- [76] Howard R, Phillips P, Johnson T, et al. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26 (8): 812-817.

收稿: 2021-01-08 在线: 2021-03-03

责任编辑: 李焕荣  
英文责编: 张晶晶