

· 临床论著 ·

脑髓康治疗血管性认知障碍脾肾亏虚、痰瘀互结证 多中心随机对照研究

郑浩涛^{1,2} 王建军² 孔繁鑫^{1,2} 秦秀德² 林松俊² 蔡浩斌² 黄汝成³ 孙景波⁴
吴永雄⁵ 王玉祥⁶ 关天翔² 刘立瑾² 华骏² 魏周科²

摘要 **目的** 评价脑髓康方治疗血管性认知障碍 (VCI) 患者的临床疗效。**方法** 采取多中心随机研究设计, 选取五家三级甲等中医院, 筛选受试者 454 例, 纳入符合标准 362 例, 采用随机数字表法分为中药组和西药组, 中药组口服脑髓康胶囊 (每次 3 粒, 每日 3 次), 西药组口服尼莫地平片 (每次 20 mg, 每日 3 次), 连续服药 6 月。主要结局指标: 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分, 次要结局指标: 血管性痴呆中医辨证量表 (SDSVD) 评分、汉密尔顿抑郁量表 17 项 (HAMD-17) 评分。**结果** 与本组治疗前比较, 两组治疗 6 月后 MoCA、SDSVD、HAMD-17 评分降低 ($P < 0.01$); 中药组 MoCA、SDSVD、HAMD-17 评分优于西药组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); MoCA、SDSVD、HAMD-17 评分差值高于西药组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 析因分析提示两组干预因素与病情严重程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良事件发生率差异无统计学意义 (中药组为 4.44%, 西药组为 4.95%, $P > 0.05$)。**结论** 脑髓康能有效地改善 VCI 患者的认知评分、中医证候、血管性认知障碍相关的抑郁症状, 临床疗效优于尼莫地平, 不受疾病严重程度的影响, 且安全性较好。

关键词 血管性认知障碍; 脑髓康; 尼莫地平; 蒙特利尔认知评估量表; 血管性痴呆中医辨证量表; 汉密尔顿抑郁量表; 随机对照试验

Efficacy of NaosuiKang on Vascular Cognitive Disorder with Pi-Shen Deficiency and Phlegm-Stasis: A Multicenter Randomized Controlled Trial ZHENG Hao-tao^{1, 2}, WANG Jian-jun², KONG Fan-xin^{1, 2}, QIN Xiu-de², LIN Song-Jun², CAI Hao-bin², HUANG Ru-cheng³, SUN Jing-bo⁴, WU Yong-xiong⁵, WANG Yu-xiang⁶, GUAN Tian-xiang², LIU Li-jin², HUA Jun², and GUO Zhou-ke² 1 Graduate School Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510006); 2 Department of Neurology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong (518033); 3 Department of Neurology, Shenzhen Baoan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong (518133); 4 Department of Neurology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 5 Department of Neurology, Beijing University of Traditional Chinese Medicine Shenzhen Hospital, Guangdong (518172); 6 Department of Neurology, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine Shenzhen Hospital, Guangdong (518034)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of NaosuiKang in the treatment of patients with vascular cognitive impairment (VCI). **Methods** A multicenter randomized study design was adopted. Totally 454 subjects were screened from five tertiary care Chinese hospitals, 362 subjects meeting the criteria were

基金项目: 深圳市科创委 2016 学科布局课题 (No. 基 JCYJ20160428174825490); 广东省医学科学基金 (No. A2020370); 深圳市优秀科技创新人才培养项目 (No. RCBS20200714114959156); 深圳市科技计划项目 (No. JCYJ20190812161807600); 国家自然科学基金资助项目 (No. 82004350)

作者单位: 1. 广州中医药大学研究生院 (广州 510006); 2. 深圳市中医院脑病与心理病科 (广东 518033); 3. 深圳市宝安中医院 (集团) 脑病科 (广东 518133); 4. 广东省中医院脑病科 (广州 510120); 5. 北京中医药大学深圳医院脑病科 (广东 518172); 6. 广州中医药大学深圳医院脑病科 (广东 518034)

通讯作者: 魏周科, Tel: 0755-23946469, E-mail: szyygzk@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211227.198

included, and were divided into Chinese medicine group and Western medicine group using random number table method, the Chinese medicine group was given Naosukang Capsule (3 capsules each time, three times a day), and the Western medicine group was given oral Nimodipine Tablets (20 mg each time, three times a day), and the medication was taken continuously for 6 months. The following indicators were observed before and after treatment, primary outcome indicator: Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score, secondary outcome indicators: the Syndrome Differentiation Scale of Vascular Dementia (SDSVD), Hamilton Depression Scale 17-item (HAMD-17) score. **Results** Compared with the baseline, the MoCA, SDSVD, and HAMD-17 scores decreased in both groups at 6 months of treatment ($P < 0.01$); MoCA, SDSVD, and HAMD-17 scores in the Chinese medicine group were lower than those in the Western medicine group ($P < 0.01$, $P < 0.05$); MoCA, SDSVD, and HAMD-17 score differences were higher than those of the Western medicine group ($P < 0.01$, $P < 0.05$); analysis of the causes suggested that the intervention factors and severity of the disease in the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). The difference in the incidence of adverse events between the two groups was not statistically significant (4.44% in the Chinese medicine group and 4.95% in the Western medicine group, $P > 0.05$). **Conclusion** Naosukang can effectively improve cognitive scores, TCM evidence, and depressive symptoms associated with vascular cognitive impairment in patients with VCI, with better clinical efficacy than nimodipine, independent of disease severity, and with a better safety profile.

KEYWORDS vascular cognitive impairment; Naosukang; Nimodipine; Montreal Cognitive Assessment Scale; TCM Syndrome Differentiation Scale for Vascular Dementia; Hamilton Depression Scale; randomized controlled trial

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 由血管因素、显性或非显性脑血管病引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类临床综合征^[1,2]。随着全球人口老龄化以及血管性疾病的增多,脑血管病和痴呆的疾病负担沉重,VCI 患病率呈上升趋势。研究显示,卒中后发生认知障碍的发生率在 26.5%~61.3%^[3,4]。由于脑血管病变和神经退行性病理过程可能相互作用,血管危险因素对神经变性所致认知损害具有累加效应。老龄人群对血管性疾病具有易感性,尤其亚洲地区卒中的高病发率及不尽人意的诊疗现状,VCI 的比例甚至要高于阿尔茨海默病,但目前仍被低估;VCI 是目前唯一可防可治的认知障碍类型,如及早发现并防治可达到缓解及治愈的目的,目前除了早期管控血管性危险因素,并无高证据等级级别的针对性治疗方法,广泛发掘对 VCI 有效的药物是目前研究的热点^[1]。

尼莫地平为二氢吡啶类钙通道阻断剂,可选择性地作用于脑血管平滑肌,可减轻脑缺血情况,对脑细胞起到保护效果,且该药物利于提高患者的觉醒与注意能力,能改善患者的记忆障碍^[5,6]。

痰、瘀、虚是血管性认知障碍的关键病机,本病病位在脑,与脾、肾相关,以虚为本,痰、瘀为标。治疗当以健脾补肾、化痰通络之法。在此基础上,广东省名老中医魏周科教授凝练出经验组方脑髓康。该方由黄芪、丹参、女贞子、远志、全蝎、桑寄生和墨旱莲等十一味药制成,主治功能为健脾补肾,化痰通

络。该药由深圳市中医院中药制剂中心负责制备,已获得广东省食品药品监督管理局医疗机构制剂注册批号(粤 Z20070561)。前期基础研究表明脑髓康通过降低 VCI 大鼠脑中炎症指标、调节大鼠海马中凋亡相关蛋白改善认知记忆功能;另有研究脑髓康可抑制 RBMEC 中的氧化应激和炎症反应,降低其细胞凋亡率,达到血管内皮功能的保护作用^[7-9]。本研究为采用多中心随机对照临床试验设计,进行脑髓康治疗 VCI 的疗效观察,进一步验证脑髓康临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证标准 VCI 诊断参照美国精神病学学会 2013 年制定的《精神障碍与统计手册·第五版》VCI 诊断标准^[10]。符合重度或轻度神经认知障碍的诊断标准。临床特征与血管性病因一致,提示为下列之一:认知缺陷起病的时间与 1 个或多个脑血管事件相关;有证据显示复杂注意力(包括加工速度)和额叶执行功能显著下降;来自病史、体格检查和(或)神经影像学的存在脑血管病的证据,充分解释了此神经认知缺陷。此症状不能用其他脑疾病或系统性障碍来更好地解释。

中医辨证参照田金洲等^[11]研制的“血管性痴呆中医辨证量表(the Syndrome Differentiation Scale of Vascular Dementia, SDSVD)”,符合其中的 4 种中医证型:肾精亏虚证、痰浊阻络证、瘀血阻窍证、气血不足证。每个证候的评分相加所得为这一证候评

分, 证候诊断评分 ≥ 7 分为该证候诊断成立, 满分为 30 分。以此评分标准筛选出符合脾肾亏虚、痰瘀互结证的患者纳入研究。

2 纳入、排除、脱落及剔除标准

2.1 纳入标准 (1) 符合西医 VCI 诊断标准及中医辨证标准;(2) 年龄: 50~85 岁, 性别不限, 具有每周 >4 天陪伴的知情人提供病史;(3) 至少一个认知域的临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR)^[12] ≥ 0.5 分且蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA) <26 分;(4) Hachinski 缺血量表 (Hachinski Inchemic Score, HIS)^[13] ≥ 7 分; 日常生活能力正常或日常生活能力量表 (Activity of Daily Living Scale, ADL) ≥ 8 分;(5) 2 周内未服用过治疗痴呆药物;(6) 可配合神经心理学测评, 自愿参加并签署知情同意书。

2.2 排除标准 (1) 非血管源性因素导致的认知损害;(2) 严重失语症、身体残疾、或任何其他可能影响神经心理评估的因素;(3) 活动性精神疾病或严重的躯体疾病患者;(4) 确诊的抑郁症或汉密尔顿抑郁量表 17 项 (Hamilton Depression Scale 17-item, HAMD-17) 评分 ≥ 17 分。

2.3 脱落的判定及处理 脱落病例的判定: 由受试者决定退出本试验者为脱落。凡已填写知情同意书并筛选合格并进入试验的患者, 均有权随时退出本临床试验, 包括因缺乏疗效, 或有事不能继续参加该临床试验, 或不良事件, 或恐惧, 或无任何原因患者自行退出者。脱落病例的处理:(1) 当受试者脱落后, 研究者应争取登门、预约随访, 以电话、信件等方式, 尽可能与受试者联系, 询问原因、记录最后一次用药时间、完成所能完成的评估项目;(2) 因过敏反应、不良反应、治疗无效而退出研究的病例, 研究者应根据实际情况, 给予相应的治疗措施;(3) 填写表的疗效评价表;(4) 填写表的“脱落原因表”。

2.4 剔除标准 由研究者决定受试者退出本试验者为剔除, 具体规定为: 受试者依从性差、未按规定用药、无法判断疗效或资料不全、影响疗效判断和安全性判断者应予剔除; 发生严重不良事件、发生并发症或特殊生理变化不宜继续接受试验的个别病例予剔除。

3 样本量估算 采用 PASS 软件^[14], 按照完全随机设计两样本均数比较的样本量估计, 计算公式: $N1=N2=2\left[\frac{(t_{\alpha}+t_{\beta})^2 s^2}{\delta^2}\right]^2$ 。两组样本量比例为 1:1, 分别表示为 $N1$ 、 $N2$, 式中 δ 为均数差值, s 为样本标准差。通过查阅文献^[15], 其中 $\delta=2.7$, 标准差

$s=3.9$, 本研究设治疗组均值差值为 4, 采用双侧检验并设 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.85$, 通过软件计算每组病需要 159 例, 两组共计 318 例。考虑可能存在 15% 的失访率, 最终总样本量为 366 例。

4 随机方法及盲法 本研究由专业统计分析人员通过 IBM SPSS Statistics 17.0 软件包生成 001-366 随机数字表, 按照 1:1 比例随机分为中药组和西药组 (对照组), 以不透明信封隐藏随机分配。试验对测验评估者设盲, 由独立不参与患者治疗的中级职称医师担任评估者, 并对统计分析人员进行盲态处理。

5 一般资料 于 2017 年 4 月—2018 年 12 月, 选取深圳市中医院、广东省中医院、广州中医药大学深圳医院、深圳市宝安区中医院 (集团)、深圳市龙岗区中医院 5 家三级甲等中医院, 筛选受试者 454 例, 纳入合格受试者共 362 例。随机分为中药组 (180 例) 和西药组 (182 例)。经过 6 个月的治疗, 中药组脱落 10 例, 剔除 4 例, 共有 166 例完成了临床研究; 西药组脱落 12 例, 剔除 4 例, 166 例完成临床研究。两组受试者性别、年龄、受教育年限、血管性危险因素等基线水平比较, 差异无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 1。本研究严格遵守《赫尔辛基宣言》基本原则, 方案通过深圳市中医院伦理委员会审批 (No. 深中医伦审 (研) [2016]2 号), 所有受试者均为自愿参加试验并签署入组知情同意书, 研究方案在中国临床试验注册中心注册 (ID.ChiCTR2100044547)。

表 1 两组一般资料比较

项目	中药组 (166 例)	西药组 (166 例)	t 值 / χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	64.96 \pm 9.43	63.02 \pm 9.38	1.872	0.062
教育 (年, $\bar{x} \pm s$)	8.67 \pm 4.34	8.66 \pm 4.20	0.026	0.980
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.08 \pm 3.13	24.04 \pm 3.13	-0.352	0.725
性别 (例, 男/女)	87/79	91/75	0.436	0.509
吸烟 (例, 否/是)	128/38	115/51	2.594	0.107
饮酒 (例, 否/是)	142/24	131/35	2.089	0.148
高血压病 (例, 无/有)	49/117	56/110	0.348	0.555
糖尿病 (例, 无/有)	124/42	127/39	0.147	0.701
冠心病 (例, 无/有)	154/12	153/13	0.043	0.835
高脂血症 (例, 无/有)	105/61	121/45	3.548	0.060
高尿酸血症 (例, 无/有)	150/16	154/12	0.624	0.430

6 治疗方法

治疗组: 在基础病治疗基础上予口服脑髓康胶囊 (主要成分为黄芪、葛根、女贞子、天麻、川芎、丹参、

墨旱莲、全蝎、山茱萸、桑寄生、远志, 0.25 g, 批次号: 20150613)。每次 3 粒, 每日 3 次, 连续服用 6 个月。该药系院内制剂, 符合广东省食品药品监督管理局医疗机构制剂注册标准, 由深圳市中医院中药制剂中心负责制备。

西药组: 在基础病治疗基础上予口服尼莫地平片 (20 mg, 正大青春宝药业有限公司, 批号: 1705007), 服用方法为每次 20 mg, 每日 3 次, 连续服用 6 个月。

基础治疗: 两组在试验期间据实际情况服用基础治疗药物, 如降压药、降糖药及血管性疾病二级预防药物等, 但两组患者均要求不能服用任何其他益智类中西药及采取任何影响认知功能评价的治疗措施。

7 观察指标及方法

7.1 主要结局指标 治疗前后评估蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA) 评分。

7.2 次要结局指标 治疗前后 SDSVD 评分、CDR^[16] 评分、HAMD-17^[17]。

7.3 安全性评价 治疗前后血常规、尿常规、肝、肾功能、心电图等并记录不良反应, 所有检测指标均记录到 CRF。主要采用不良事件的频数统计, 并计算总不良事件发生率的组间比较。

8 随访 受试者在研究终止时间完成研究后自动进入 3 个月的随访期, 2019 年 9 月终止所有随访。随访期间治疗措施不再由研究者延续, 由被研究者自行觉得是否继续延续相应治疗措施。同时由被研究者主动上报重大临床事件, 如死亡、突发急性心脑血管事件等。

9 质量控制 中医辨证由具有中级以上职称的中医师独立完成; 神经心理学测评由经过统一培训的两名中级职称医师独立评定。上述评估均进行预试验、统一培训, 同种测评项目不同评估者之间一致性大于 80% 方正式采集数据。将所有信息资料录入 Excel 数据库, 采用一人录入, 一人核对, 一人复审的模式逐条完成。

10 安全性 观察患者血常规、尿常规、肝功、肾功、心电图等并记录不良反应, 主要采用不良事件的频数统计, 并计算总不良事件发生率的组间比较。

11 统计学方法 本研究统计分析采用符合方案集分析 (PP 集), 运用 IBM SPSS-Statistics 22.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的, 描述其均值、标准差, 组间比较采用 *t* 检验、秩和检验; 计数资料为非正态分布采用 Mann-Whitney *U* 检验。计

数资料使用频数、百分率或构成比描述表达, 组间比较使用卡方检验。将 CDR=0.5 的受试者定义为血管性认知障碍非痴呆, 赋值为 1, CDR 评分 ≥ 1 的受试者定义为血管性痴呆, 赋值为 2, 通过一般线性模型析因分析, 明确药物干预因素、痴呆严重程度是否对 MoCA 评分、SDSVD 评分、HAMD-17 评分存在影响。评分所有统计学检验均为双侧概率检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究完成情况 (图 1) 本研究共纳入合格受试者共 362 例, 中药组 180 例, 西药组 182 例, 中药组脱落 10 例, 剔除 4 例; 西药组脱落 12 例, 剔除 4 例。最终纳入分析共 332 例。

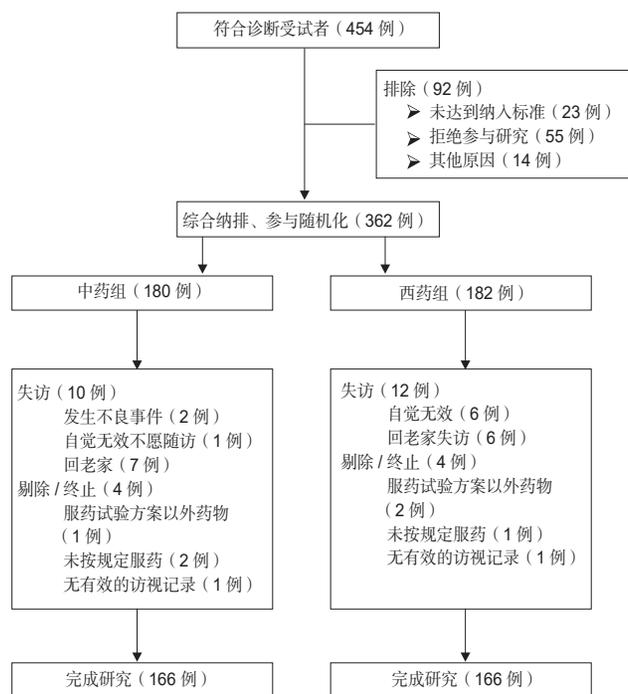


图 1 受试者流程图

2 两组治疗前后 MoCA 评分比较

2.1 两组治疗前后 MoCA 比较 (表 2) 两组治疗后 MoCA 评分较治疗前降低 (*P* < 0.01), 中药组 MoCA 评分高于西药组 (*P* < 0.01)。治疗后两组 MoCA 评分差值比较, 中药组增加幅度明显高于西药组 (*P* < 0.05)。

表 2 两组治疗前后 MoCA 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
中药	166	18.31 ± 4.97	22.40 ± 5.19* ^{△△}	4.10 ± 3.66 [△]
西药	166	17.77 ± 4.88	20.87 ± 5.17*	3.17 ± 3.67

注: 与本组治疗前比较, **P* < 0.01; 与西药组比较, [△]*P* < 0.05, ^{△△}*P* < 0.01

2.2 两种干预因素与 MoCA 评分两因素析因分析 (表 3) 药物干预因素与疾病严重程度不存在交互作用 ($F=0.05, P=0.067$), 提示两种治疗方案改善 MoCA 评分的疗效差异与疾病严重程度无关。

表 3 主体间效应的检验

源	Ⅲ型平方和	df	均方	F 值	P 值
校正模型	131.317	3	43.772	3.345	0.019
截距	4 308.679	1	4 307.679	329.138	0.000
药物 * 痴呆分级	0.67	1	0.067	0.005	0.943
药物	84.767	1	84.767	6.477	0.011
痴呆分级	53.069	1	53.069	4.055	0.045
误差	4292.788	328	13.088		
总计	8711.000	332			
校正的总计	4424.105	331			

3 两组治疗前后 SDSVD 评分比较

3.1 两组治疗前后 SDSVD 评分比较 (表 4) 两组治疗后 SDSVD 评分较治疗前明显降低 ($P<0.01$), 中药组 SDSVD 评分低于西药组 ($P<0.01$)。治疗后两组 SDSVD 评分差值比较, 中药组下降幅度明显高于西药组 ($P<0.01$)。

表 4 两组治疗前后 SDSVD 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
中药	166	45.26 ± 12.16	35.68 ± 12.07 ^{*△}	9.58 ± 10.59 [△]
西药	166	46.15 ± 13.17	42.05 ± 13.45 [*]	4.02 ± 11.72

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.01$; 与西药组比较, $△P<0.01$

3.2 两种干预因素与 SDSVD 评分严重程度的两因素析因分析 (表 5) 药物干预因素与疾病严重程度不存在交互作用 ($F=0.006, P=0.938$), 提示两种治疗方案改善 SDSVD 评分的疗效差异与疾病严重程度无关。

表 5 主体间效应的检验

源	Ⅲ型平方和	df	均方	F 值	P 值
校正模型	1 083.903	3	361.301	5.206	0.002
截距	8 607.392	1	8 607.392	124.025	0.000
药物 * 痴呆分级	0.426	1	0.426	0.006	0.938
药物	1 037.833	1	1 037.833	14.954	0.000
痴呆分级	1.516	1	1.516	0.22	0.883
误差	22 763.311	328	69.400		
总计	32 727.000	332			
校正的总计	23 847.214	331			

4 两组治疗前后 HAMD-17 评分比较

4.1 两组治疗前后 HAMD-17 评分比较 (表 6) 两组治疗后 HAMD-17 评分较治疗前降低 ($P<0.01$), 中药组 HAMD-17 评分低于西药组 ($P<0.05$)。治疗后两组 HAMD-17 评分差值比较, 中

药组下降幅度高于西药组 ($P<0.01$)。

表 6 两组治疗前后 HAMD-17 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
中药	166	7.51 ± 3.92	4.72 ± 3.68 ^{*△}	2.75 ± 3.28 ^{△△}
西药	166	7.32 ± 4.36	5.80 ± 5.18 [*]	1.53 ± 4.60

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.01$; 与对照组同期比较, $△P<0.05, △△P<0.01$

4.2 两种干预因素与抑郁严重程度的两因素析因分析 (表 7) 药物干预因素与疾病严重程度不存在交互作用 ($F=1.231, P=0.252$), 提示两种治疗方案改善 HAMD-17 评分的疗效差异与疾病严重程度无关。

表 7 主体间效应的检验

源	Ⅲ型平方和	df	均方	F 值	P 值
校正模型	4707.973	40	117.699	1.790	0.004
截距	1134.627	1	1 134.627	17.251	0.000
药物 * 痴呆分级	1133.293	14	80.950	1.231	0.252
药物	3188.028	25	127.521	1.939	0.006
痴呆分级	51.308	1	51.308	0.780	0.378
误差	19139.241	291	65.771		
总计	32727.000	332			
校正的总计	23847.214	331			

5 安全性 所有纳入研究进行随机化的受试者均纳入不良事件的监测及分析。中药组中发生各类不良事件共 8 例, 其中头昏 2 例、口干 2 例、口腔溃疡 1 例、皮肤瘙痒 2 例、痤疮 1 例, 总发生率为 4.44%; 西药组中发生各类不良事件共 9 例, 其中眩晕 3 例、低血压 4 例, 反酸及便秘各 1 例, 总发生率为 4.95%, 经 χ^2 检验, 两组不良事件发生率组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.051, P=0.822$)。所发生不良反应程度较轻, 随访时生命体征均平稳, 受试者继续随访观察, 后症状均缓解。

6 随访情况 2019 年 6 月所有研究终止时, 共有 362 名受试者自动进入随访期, 截止至 2019 年 9 月未有病例主动上报重大临床事件。

讨 论

VCI 属于中医学“中风”与“呆证”合病, 为“中风”病的变证, 对该病的治疗应该建立在“中风”病治疗基础上, 重视患者卒中后正气不足、脏腑虚衰、痰瘀胶着的病机特点。魏周科教授根据其“脾肾亏虚, 痰瘀阻络”的病机特点, 拟定脑髓康方, 方中重用黄芪益气行血, 葛根升清降浊, 女贞子、桑寄生、墨旱莲、山茱萸起补益肝肾、填精益髓之效, 丹参、川芎活血化瘀通络, 远志安神益智兼祛痰, 全蝎、天麻祛

风通络。

本研究结果表明,通过 6 个月治疗,脑髓康组改善 MoCA 评分优于尼莫地平组,析因分析结果提示研究结论可靠、稳定。本课题组同期的基础研究显示^[7-9]:低、中、高剂量的脑髓康均可以显著改善认知模型大鼠相关行为学指标,显著提高血管性认知模型大鼠脑中氧化应激相关指标如血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等含量,改善情景记忆能力,且对 VCI 大鼠脑中单胺类神经递质 NE、DA 及 5-HT 有显著的调控作用。

SDSVD 量表综合涵盖了认知状态、躯体证候状态,更全面反映了机体病理状态,体现中医学整体观念。已有研究发现,与不伴躯体症状的轻度认知障碍患者而言,存在躯体症状越多,其认知损害越严重。尽管躯体症状不是认知障碍的核心症状,但却是影响患者社会功能的重要组成部分,对部分患者来说,认知功能的改善可能与社会功能的改善并不完全成正比例的关系;而临床经验亦表明,对躯体症状的改善可能是患者认为治疗有效的证据,有助于提高患者参与治疗的主动性和依从性^[18]。王晋平等^[19]研究发现益肺宣肺降浊胶囊能显著改善认知症状和 SDSVD 评分,且疗效优于对照组,常松超^[20]采用补脑膏治疗血管性非痴呆的认知功能障碍,朱才丰等^[21]采用通督调神针灸疗法治疗遗忘型轻度认知功能障碍也发现了同样的规律。本研究结果提示,脑髓康组改善中医证候评分的临床疗效优于西药组,进一步固定了脑髓康治疗血管性认知障碍的临床证据。

VCI 伴发抑郁逐渐得到重视,中医学者认为与肾精耗损、脑髓空虚是其发病基础。本研究结果提示评分脑髓康组改善抑郁评分的临床疗效优于西药组。但本研究存在不足,受试者筛选中排除了过去曾罹患抑郁症的患者以及 HAMD-17>17 分的患者,脑髓康在真实世界中,改善血管性痴呆患者伴随的严重抑郁症状(HAMD-17>17 分)临床疗效如何?这是本研究尚不能回答的问题,也是今后的研究进一步探索的方向。另一方面,对受试者未设计神经递质检测反映抑郁状态,是本试验设计的不足,是今后研究改进方向。

综上所述,脑髓康能有效地改善 VCI 患者的认知评分、中医证候量表评分、血管性认知障碍相关的抑郁症状,疗效优于尼莫地平,且不受疾病严重程度的影响,且安全性较好,可发挥中医整体调节、个体化、多靶点的疗效优势。

利益冲突:本文不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2011, 42 (9): 2672-2713.
- [2] Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14 (3): 280-292.
- [3] Chaudhari TS, Verma R, Garg RK, et al. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: A prospective observational study[J]. J Neurol Sci, 2014, 340 (1-2): 150-158.
- [4] Rasquin SM, Lodder J, Ponds RW, et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 18 (2): 138-144.
- [5] Wang S, Yang H, Zhang J, et al. Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16 (1): 361.
- [6] Zheng H, Wang Y, Wang A, et al. The efficacy and safety of nimodipine in acute ischemic stroke patients with mild cognitive impairment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Sci Bull, 2019, 64 (2): 101-107.
- [7] 蔡浩斌,潘华峰,郑浩涛,等.脑髓康通过调控氧化应激及单胺类神经递质改善 VCI 大鼠情景记忆能力[J].中药新药与临床药理,2018,29(5):564-567.
- [8] 蔡浩斌,王建军,郑浩涛,等.脑髓康对血管性认知障碍大鼠空间记忆能力的影响[J].中药新药与临床药理,2019,30(12):1474-1478.
- [9] 蔡浩斌,林松俊,郑浩涛,等.脑髓康保护糖氧剥夺诱导损伤脑微血管内皮细胞的机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(5):1984-1988.
- [10] 美国精神医学学会,张道龙.精神障碍诊断与统计手册[M].北京:北京大学出版社,2014:592-600.

- [11] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23 (5): 16-24.
- [12] Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the Montreal cognitive assessment versus the minimal state examination in detecting vascular cognitive impairment[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22 (6): 737-741.
- [13] Johnson LA, Cushing B, Rohlfing G, et al. The Hachinski ischemic scale and cognition: the influence of ethnicity[J]. Age Ageing, 2014, 43 (3): 364-369.
- [14] Columb MO, Stevens A. Power analysis and sample size calculations[J]. Current Anaesthesia Critical Care, 2008, 19 (1): 12-14.
- [15] 程文姚, 杨健, 余新沛. 丁苯酞软胶囊与尼莫地平对卒中后血管性痴呆患者的疗效 [J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34 (4): 516-518.
- [16] Shah KR, Carr D, Roe CM, et al. Impaired physical performance and the assessment of dementia of the Alzheimer type[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2004, 18 (3): 112-119.
- [17] Gordon P, Dusan HP. Do Hamilton depression scale items have the capacity to differentiate melancholic and non-melancholic depressive subtypes?[J]. J Affect Disord, 2020, 274: 1022-1027.
- [18] Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, et al. Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1 435 individuals aged 75 to 95[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000, 55 (6): M322-M328.
- [19] 王晋平, 李伟茜, 张海燕, 等. 益肺宣肺降浊胶囊治疗轻中度血管性痴呆的临床疗效观察 [J]. 云南中医学院学报, 2015, (3): 51-54.
- [20] 常松超. 补脑膏对血管性非痴呆的认知功能障碍 (VCIND) 疗效的临床研究 [D]. 兰州: 甘肃中医学院, 2014.
- [21] 朱才丰, 蔡圣朝, 徐斌, 等. 通督调神针灸疗法治疗遗忘型轻度认知功能障碍临床观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34 (3): 55-58.
- (收稿: 2021-10-11 在线: 2022-01-29)
责任编辑: 赵芳芳

Chinese Journal of Integrative Medicine (中国结合医学杂志) 荣获“2021 中国最具国际影响力学术期刊”

自 2012 年起, 中国知网和清华大学图书馆每年联合研制《中国学术期刊国际引证年报》, 通过 2 万余种国际学术期刊的文献引文大数据挖掘来分析我国学术期刊的国际被引证情况, 目的是为了客观反映我国学术期刊在国际学术研究领域的话语实情。

报告报道了我国学术期刊被国际期刊引用的他引总被引频次 (TC)、他引影响因子 (IF) 和影响力指数 (CI) 等重要的期刊评价指标, 遴选了 CI 排名 TOP 5% 的期刊为“中国最具国际影响力学术期刊”、TOP 6%~10% 的期刊为“中国国际影响力优秀学术期刊”。

自 2012 年至今, *Chinese Journal of Integrative Medicine* 均获评为“中国最具国际影响力学术期刊”。

杂志的发展离不开广大作者、读者以及专家的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志也愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。