

· 临床论著 ·

天智颗粒治疗血管性痴呆伴肝阳上亢证 低血压发生率队列研究

宋哲¹ 于逢春² 姜海荣³ 毕齐⁴

摘要 **目的** 研究天智颗粒在血管性痴呆伴肝阳上亢证治疗过程中低血压发生情况。**方法** 回顾性筛选 2013 年 1 月—2017 年 12 月天智颗粒 IV 期临床试验研究数据库中血管性痴呆伴肝阳上亢证患者 1 606 例, 最终纳入 1 465 例, 分为天智颗粒组 (服用天智颗粒)、非天智颗粒组 (服用盐酸多奈哌齐或安慰剂)。收集分析基线 (0 周)、服药 4 周、12 周和 24 周的 4 次血压数据。将低血压定义为收缩压 (SBP) < 90 mmHg 和 (或) 舒张压 (DBP) < 60 mmHg, 比较两组间各时点血压差异及低血压总发生率。**结果** 共纳入血管性痴呆伴肝阳上亢证患者共 1 465 例, 其中天智颗粒组占 73.7% (1 080/1 465 例), 非天智颗粒组占 26.3% (385/1 465 例); 两组间基线资料年龄、身高、体重、静息心率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 天智颗粒组低血压发生率为 1.1% (12/1 080 例), 非天智颗粒组低血压发生率为 1.3% (5/385 例), 两组间低血压发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。第 12、24 周非天智颗粒组舒张压低于天智颗粒组 ($P < 0.05$)。天智颗粒组共 12 例低血压患者, 最低 DBP 为 50 mmHg, 临床均无与低血压相关的临床表现, 未做特殊处理继续试验, 并顺利完成试验。**结论** 服用天智颗粒后低血压发生率, 与服用多奈哌齐或安慰剂者低血压发生率无差异, 服药后血压不低于服用多奈哌齐或安慰剂者。

关键词 天智颗粒; 低血压; 血管性痴呆; 肝阳上亢证; 不良反应

Cohort Study on the Incidence of Hypotension in Patients with Vascular Dementia and Gan-yang Hyperactivity Syndrome Treated with Tianzhi Granule SONG Zhe¹, YU Feng-chun², JIANG Hai-rong³, and BI Qi⁴ 1 Department of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing (100029); 2 Department of Neurology, Beijing Haidian Hospital, Beijing (100029); 3 Education Department, The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 4 Beijing Neurology Association, Beijing (100029)

ABSTRACT **Objective** To investigate the occurrence of hypotension in the treatment of vascular dementia with Gan-yang hyperactivity syndrome by Tianzhi Granule. **Methods** Totally 1 606 cases of vascular dementia and Gan-yang hyperactivity syndrome in the Tianzhi Granules phase IV clinical trial database from January 2013 to December 2017 were retrospectively screened. And 1 465 cases were included, which were assigned to Tianzhi Granules group (taking Tianzhi Granules) and non Tianzhi Granules group (taking donepezil hydrochloride or placebo). The blood pressure data were collected and analyzed at four points: baseline (0 week), 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks after administration. Hypotension was defined as systolic blood pressure (SBP) < 90 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) < 60 mmHg. The difference of blood pressure at each time point and the total incidence of hypotension were compared between the two groups. **Results** A total of 1 465 cases of vascular dementia with Gan-yang hyperactivity syndrome were included, of which 73.7% (1 080/1 465 cases) were in the Tianzhi Granule group and 26.3% (385/1 465 cases) were in the non Tianzhi Granule group; There

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项/重大新药创制项目 [No. 卫科药专项管办 (2012) 52-104203]

作者单位: 1. 首都医科大学附属北京安贞医院神经内科 (北京 100029); 2. 北京市海淀区医院神经内科 (北京 100080); 3. 北京中医药大学第三附属医院教育处 (北京 100029); 4. 北京神经内科学会 (北京 100019)

通讯作者: 毕齐, Tel: 010-57455580, E-mail: biqidocor@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20221024.185

were significant differences in age, height, weight and resting heart rate between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of hypotension in Tianzhi Granules group was 1.1% (12/1080 cases), while that in non Tianzhi Granules group was 1.3% (5/385 cases). There was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). At the 12th and 24th week, the diastolic blood pressure of non Tianzhi Granule group was lower than that of Tianzhi Granule group ($P < 0.05$). There were 12 hypotensive patients in the Tianzhi Granule group, with the lowest DBP of 50 mmHg. There was no clinical manifestation related to hypotension in the clinic, and the trail was continued without special treatment, and successfully completed. **Conclusions** The incidence of hypotension after taking Tianzhi Granules was similar as that of those taking donepezil or placebo. The blood pressure after taking Tianzhi Granule is not lower than that of donepezil or placebo.

KEYWORDS Tianzhi Granule; hypotension; vascular dementia; hyperactivity of Gan Yang syndrome; adverse reaction

根据《中国卒中报告 2019 (中文版)》更新数据显示, 2019 年我国新发卒中 394 万例, 卒中发病率为 276.7/10 万^[1]。在一项全国横断面研究中, 经年龄和性别调整后 60 岁以上人群中的痴呆总患病率估计为 6.0%, 阿尔茨海默病为 3.9%, 血管性痴呆为 1.6%, 其他痴呆为 0.5%^[2]。而目前对于血管性痴呆尚无明确有效的西药治疗方法; 与此同时中医药也在痴呆治疗上进行着持续不断的积极探索^[3]。

天智颗粒由天麻钩藤饮化裁, 具有补肝益肾、平肝潜阳、益智安神的功效, 用于血管性认知障碍, 具有明显改善认知功能的作用^[4, 5], 根据天麻钩藤具有调控血压的作用, 在其说明书中明确指出低血压患者禁服, 而在临床使用中未发现药物相关性低血压报道, 因此本研究利用国家“十二五”科技重大专项 / 重大新药创制项目一天智颗粒 IV 期临床试验研究数据库, 对天智颗粒临床应用中低血压发生情况进行研究。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 血管性认知障碍诊断标准: 根据《2019 年中国血管性认知障碍诊治指南专家共识》^[6] 推荐的血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 诊断标准进行诊断: 包括 3 个核心要素: (1) 存在认知损害; (2) 存在血管性脑损伤的证据; (3) 明确血管性脑损害在认知损害中占主导地位。临床特征符合下列之一: (1) 认知障碍的发生在时间上与 1 个或多个脑血管事件相关; (2) 如果无相关卒中事件病史, 需要确定受损的认知域主要为信息处理速度、复杂注意力, 和 (或) 额叶执行功能方面。同时神经影像检测需要符合血管性行为与认知疾病 (vascular behavioral and cognitive disorders, VASCOG) 诊断 VCI 的

最低影像学标准。

低血压诊断标准: 参照文献 [7] 及结合临床实际, 本研究低血压定义为: 肱动脉 SBP < 90 mmHg 和 (或) DBP < 60 mmHg, 伴或不伴有低血压相关的临床表现。

肝阳上亢证诊断标准: 参照《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》^[8], 肝阳上亢证标准: 智能减退、眩晕、头痛、烦躁易怒、失眠、口苦咽干、耳鸣、腰膝酸软、心悸、舌红苔黄、脉弦数等。

2 纳入、排除及剔除标准 纳入标准: (1) 天智颗粒 IV 期临床试验研究数据库中纳入的血管性痴呆伴肝阳上亢证患者; (2) 具有明确脑血管病史证据 (病史、临床表现、影像学检查); (3) Hachinski 缺血量表^[9] (Hachinski Ischemic Scale, HIS) > 4 分; (4) 10 分 \leq 简易智能精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分 ≤ 26 分; (5) 按照试验方案要求服用药物或安慰剂并完成 24 周随访患者。 (6) 所有受试者均签署知情同意书。

排除标准: (1) 已诊断为其他原因痴呆或严重痴呆患者 (MMSE < 10 分); (2) 收缩压 ≤ 90 或 ≥ 180 mmHg 患者; (3) 具有严重心血管疾病、肝肾功能异常患者。

剔除标准: (1) 未按研究方案服药的患者; (2) 随访期间血压监测缺失 2 次以上患者; (3) 血压数值明显异常者。

3 样本量估算方法 查阅文献, 一般人群中以收缩压 ≤ 98 mmHg 且舒张压 ≤ 60 mmHg 为低血压的判断标准时低血压发生率为 2.1%^[10], 由于目前无天智颗粒用药后低血压相关文献报道, 且文献低血压标准高于本研究所定标准, 推断一般人群以收缩压 < 90 mmHg 和 (或) 舒张压 < 60 mmHg 为标准时, 低血压发生率高于 2.1%, 结合专家讨论预计用药后低血压

发生率为 6%， $n_1 = \frac{(1 + \frac{1}{c}) \bar{p} \bar{q} (u_1 - \frac{\alpha}{2} + u_1 - \beta)^2}{(P_1 - P_0)^2}$ ，

$p_1 = p_0 RR / [1 + p_0 (RR - 1)]$ ， $\bar{p} = (p_1 + cp_0) / (1 + c)$ ， $\bar{q} = 1 - \bar{p}$ ， $RR = 2.98$ ，取 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.10$ ，对照组 / 病例组 = 1/2，经公式计算 $n_1 \approx 928$ 例， $n_2 \approx 464$ 例，共 1 392 例。

4 一般资料 本研究经首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会审核批准 (No.2012 药伦审第 11 号)。基于 2013 年 1 月—2017 年 12 月天智颗粒 IV 期临床试验研究数据库，根据是否服用天智颗粒分组，合并双盲和开放两个数据库共筛选 1 606 例，其中双盲 559 例，开放 1 047 例。剔除 141 例，最终纳入 1 465 例，男性 889 例，60.7%，平均年龄 (66.96 ± 11.02) 岁，其中天智颗粒组占 73.7% (1 080/1 465)，非天智颗粒组占 26.3% (385/1 465 例)。年龄、身高、体重、静息心率各时点血压经正态性检验结果均为非正态分布 ($P < 0.05$)。两组年龄、身高、体重、静息心率存在统计学差异 ($P < 0.05$)，见表 1。

5 分组及治疗方法 分组方法：根据是否服用天智颗粒分为天智颗粒组和非天智颗粒组，后者包括服用多奈哌齐和安慰剂者。

试验用药：天智颗粒 (仲景宛西制药股份有限公司，国药准字 Z20040041)：5 g (1 袋)，每天 3 次，1 次 1 袋，口服，共服用 24 周。

安慰剂对照用药：天智颗粒安慰剂由仲景宛西制药股份有限公司提供，其外形、颜色、气味、用法及用量等均与试验药品天智颗粒一致。

阳性对照用药：盐酸多奈哌齐 (卫材中国药业有限公司，国药准字 H20070181)：10 mg/片，每天 1 次，1 次 1 片，口服，共服用 24 周。

6 观察指标及方法 采集入选病例基线性别、年龄、身高、体重、静息心率、服药前血压 (0 周)、随访期间服药第 4、12 周和 24 周血压值。观察服药后低血压发生情况，分别比较各观察时点天智颗粒组及非天智颗粒组两组间血压差异，及服药后低血压发生率。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计分析软件进行统计学处理， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义；采用

Kolmogorov–Smirnov test (K-S) 检验确定连续变量是否为正态分布。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示；非正态分布计量资料采用中位数和四分位数 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料采用频数、百分比表示，两组间比较采用 χ^2 检验。

结 果

1 受试者流程 (图 1)

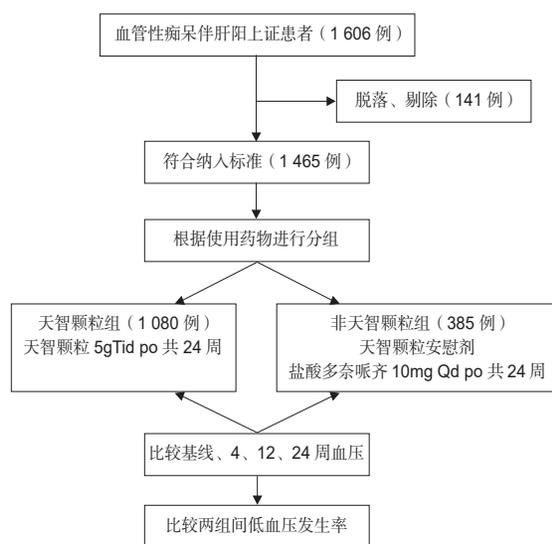


图 1 受试者流程图

2 两组各时间点血压比较 (表 2) 基线及第 4 周血压两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；第 12、24 周两组间舒张压比较，非天智颗粒组舒张压低于天智颗粒组，且随用药时间延长两组血压均逐渐下降 ($P < 0.05$)。

3 两组各时间点低血压情况比较 (表 3、4) 所有入选病例基线及随访血压均无收缩压 < 90 mmHg，两组均有舒张压 < 60 mmHg，天智颗粒组最低舒张压 50 mmHg，非天智颗粒组最低舒张压 55 mmHg。天智颗粒组基线、4、12、24 周分别检出 4、6、4、2 例舒张压 < 60 mmHg。其中 1 例在基线未服用天智颗粒时血压为 122/52 mmHg，且第 4、12 周均存在低血压情况；另有 2 例分别在 4、12 周均达低血压标准，合计共 12 例患者发生低血压。均为随访期监

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	男性 [例 (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	静息心率 (次 / 分, $\bar{x} \pm s$)
天智颗粒	1 080	647 (59.5)	67.91 ± 11.13	165.31 ± 9.08	64.60 ± 10.42	75.05 ± 9.35
非天智颗粒	385	242 (62.9)	64.28 ± 10.23	166.16 ± 7.49	67.53 ± 10.47	73.61 ± 8.05
χ^2 值 / Z 值		1.035	-6.055	-1.701	-4.713	-2.653
P 值		0.309	0.000	0.000	0.000	0.008

表 2 两组各时间点血压比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压				舒张压			
		基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周	基线	第 4 周	第 8 周	第 12 周
天智颗粒	1 080	133.24 ± 12.72	131.91 ± 11.70	130.93 ± 10.75	130.48 ± 9.70	80.71 ± 9.10	80.25 ± 8.58	79.98 ± 7.87	79.27 ± 7.53
非天智颗粒	385	132.38 ± 13.04	131.33 ± 11.77	130.62 ± 10.35	129.36 ± 10.19	79.82 ± 7.94	79.26 ± 7.64	78.11 ± 7.70	77.49 ± 6.49
Z 值		-0.665	-0.124	-0.050	-1.269	-1.403	-1.492	-3.698	-3.463
P 值		0.506	0.902	0.960	0.204	0.161	0.136	0.000	0.001

测发现低血压, 临床无与低血压相关的临床表现, 未做特殊处理继续试验, 并顺利完成试验。

天智颗粒组低血压发生率为 1.1% (12/1 080 例), 非天智颗粒组低血压发生率为 1.3% (5/385 例), 两组间用药后低血压发生率比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组各时间点血压最低记录

血压 (mmHg)	天智颗粒组	非天智颗粒组
基线收缩压	93	98
基线舒张压	52	58
4 周收缩压	90	98
4 周舒张压	50	55
12 周收缩压	95	100
12 周舒张压	50	56
24 周收缩压	102	100
24 周舒张压	56	60

表 4 两组间各时点低血压发生例数及总发生率比较

组别	例数	基线 (例)	第 4 周 (例)	第 12 周 (例)	第 24 周 (例)	总发生率 (%)
天智颗粒	1 080	4	6	4	2	12 (1.1)
非天智颗粒	385	1	2	2	0	5 (1.3)

讨 论

天智颗粒是国家食品药品监督管理局批准的第一个用于治疗血管性痴呆的中成药。已有多项研究证实天智颗粒对血管性痴呆和血管性轻度认知障碍均有改善作用, 获得《中国痴呆诊疗指南 (2017 年版)》推荐 (B 级推荐、I 类证据)^[11]。《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南 (2020 年)》中推荐天智颗粒用于缓解轻中度血管性痴呆患者精神行为症状或肝阳上亢证, 同时改善认知功能^[3]。2021 年《天智颗粒治疗轻/中度血管性痴呆伴肝阳上亢证临床应用专家共识》中推荐天智颗粒可单独用于轻/中度血管性痴呆患者的治疗^[12]; 多中心开放研究天智颗粒治疗轻、中度 VD 患者的总有效率分别为 81.71%、84.99%^[13]。

尽管天智颗粒说明书^[14]有低血压禁忌的描述, 但缺乏原始文献支持, 仅基于组方中有具有降压作用的成分, 由临床经验而定。在现有的文献中, 尚无天智颗粒低血压反应的报告^[5, 15], 文献中天智颗粒临

床使用过程中不良反应多为消化道症状、头晕等轻微症状, 不予特殊处理均可自行缓解, 但未见文献关注治疗过程中血压变化情况, 因此本研究借助天智颗粒 VI 期临床研究相关数据, 进行天智颗粒临床应用过程低血压的相关研究。

天智颗粒 VI 期临床研究设计之初未将发生低血压设为试验过程中的剔除标准, 研究过程中亦未发生低血压相关不良反应报告及相关剔除脱落病例。但基于药品说明书中的低血压禁忌提示, 在入组时排除了收缩压 ≤ 90 mmHg 的患者。本研究中发现天智颗粒组低血压发生率为 1.1% (12/1 080), 但患者均无低血压临床表现, 虽然不能完全排除试验药物的因素, 但经专家组讨论后决定, 在密切临床及血压的监测下继续完成试验, 并未发现低血压相关不良反应。而且与非天智颗粒组相比, 低血压发生率无统计学差异, 按照国际医学科学组织委员会 (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 不良反应发生率的分级标准, 不良反应发生率在 1%~10% 之间, 属于常见不良反应。按照 WHO 提供的药品不良反应的分级标准, 属于患者可以忍受, 不需要停药或者减量, 经过一般的对症处理或者不需要处理即可以较快恢复, 且对患者的康复无直接影响的 4 级不良反应。

但有研究显示, 与血压一直正常的人比较, 中年期高血压而老年期低血压者痴呆风险升高 62%; 中年期血压正常而老年期发生低血压者痴呆风险升高 11%^[16]。考虑到血管性痴呆的发病基础为血管性脑损伤, 患者多具有血管性危险因素、卒中病史、脑血管病变及相应血管损伤的神经症候, 低血压可能通过影响脑血流灌注等进一步影响脑功能, 对痴呆、尤其是老年血管性痴呆的影响较大, 因此对于服用天智颗粒过程中出现的低血压反应还是需要给予足够的重视。

天智颗粒中含有多种可降低血压的成分, 可能是其具有一定降压效果、说明书中低血压者忌服的原因。异钩藤碱是钩藤中的主要降压成分, 可能通过降低心输出量、舒张血管、降低外周阻力等作用降低血压^[17]。黄酮类化合物是槐花中的主要活性成分, 其

中芦丁(芸香苷)、槲皮素都有降压效果^[18]。石决明主要化学成分有碳酸钙、常量和微量元素、甲壳素及胆素,可通过增加血清钙水平等途径降低血压^[19]。桑寄生主要含有总黄酮、挥发油类、维生素 C、微量元素(钾、磷、镁、钠)、生物碱类等成分,具有显著抗炎和较强的降压作用^[20]。杜仲的降压成分为木脂素类、苯丙素类、环烯醚萜类、黄酮类,通过抑制钙离子内流、增加一氧化氮合成、抑制血管紧张素转换酶活性、抑制血管紧张素生成达到降压效果^[21]。

根据本研究结果天智颗粒治疗中发生低血压属于常见不良反应,在临床实际应用时必须给予足够的重视,应定期监测血压,尤其是高龄或基础血压偏低的患者。目前天智颗粒低血压相关研究很少,还需要更大样本的研究,提供更有力的循证医学证据。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics: an update on the 2019 report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415-450.
- [2] Deng Y, Zhao S, Cheng G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment among chinese people: a meta-analysis[J]. *Neuroepidemiology*, 2021, 55(2): 79-91.
- [3] 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): 273-279.
- [4] Shi J, Wei M, Ni J, et al. Tianzhi granule improves cognition and BPSD of vascular dementia: a randomized controlled trial[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 76.
- [5] 胡文悦, 韩振蕴, 马华萍, 等. 天智颗粒治疗血管性认知障碍疗效与安全性系统评价和 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(19): 4766-4775.
- [6] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会. 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): 2737-2744.
- [7] POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial[J]. *Lancet*. 2008, 371(9627): 1839-1847.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 206-209.
- [9] Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review[J]. *Ital J Neurol Sci*, 1993, 14(7): 539-546.
- [10] 于冬梅, 琚腊红, 赵丽云, 等. 2002-2012 年中国成年居民低血压患病率变化[J]. *卫生研究*, 2019, 48(6): 869-875.
- [11] 田金洲主编. 中国痴呆诊疗指南(2017年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 286.
- [12] 北京神经内科学会. 天智颗粒治疗轻/中度血管性痴呆伴肝阳上亢证临床应用专家共识(2021年版)[J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 488-491.
- [13] 蒋琦姝, 杨阿莉, 蒋珊, 等. 天智颗粒治疗轻中度血管性痴呆肝阳上亢证的疗效与安全性观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(5): 490-494.
- [14] 国家药典委员会. 天智颗粒药品说明书: 2020 中国药典电子版(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 627.
- [15] 林伟龙, 常俊昭, 李跃, 等. 天智颗粒治疗血管性痴呆有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(10): 1250-1255.
- [16] Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia[J]. *JAMA*, 2019, 322(6): 535-545.
- [17] 谢林虎, 王华东, 宋丹华, 等. 钩藤碱对心血管系统的药理作用研究进展[J]. *科技视界*, 2017, (1): 65-66.
- [18] 夏虹, 彭茂民. 高效液相色谱法同时测定槐花中芦丁、槲皮素和山柰酚的含量[J]. *应用化工*, 2014, 43(10): 1919-1921.
- [19] 姜威, 李晶峰, 高久堂, 等. 石决明的化学成分及药理作用[J]. *吉林中医药*, 2015, 35(3): 272-274.
- [20] 季思维, 罗容, 康泰, 等. 桑寄生与槲寄生研究进展的比较分析[J]. *首都食品与医药*, 2021, 28(18): 5-8.
- [21] 常媛媛. 全杜仲胶囊联合非洛地平缓释片治疗老年肾性高血压的疗效观察[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(2): 61-62, 65.

(收稿: 2022-09-21 在线: 2022-11-30)

责任编辑: 赵芳芳