

中药治疗血管性痴呆临床试验的系统评价

简文佳 时 晶 田金洲 倪敬年

摘要 目的 中药被广泛应用于血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的治疗,但对其疗效和安全性尚缺乏系统的评价。笔者就中药治疗 VaD 的有效性和安全性进行系统评价。**方法** 检索中国学术期刊网出版总库(CNKI)、中国生物医学数据库(CBM)、PubMed、Wiley Online Library 等数据库中以中药为治疗措施,以安慰剂、胆碱酯酶抑制剂或盐酸美金刚为对照措施治疗 VaD 的随机平行对照试验。对纳入的研究进行质量评价及资料提取,采用 RevMan5.2.0 软件进行 Meta 分析。结果的效应指标为标准差均数差(standardized mean difference, SMD),均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。**结果** 共纳入 7 篇随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)文章,677 例 VaD 患者随机分配到治疗组和对照组。对纳入的研究进行了描述性分析,所纳入的研究均对认知功能进行了评价,结果显示,中药组在提高简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)得分方面优于安慰剂组,但与盐酸多奈哌齐组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中药组的不良反应主要表现为腹痛等胃肠道症状,但西药对照组的不良反应高于中药组。**结论** 纳入分析的文章方法学质量不高,样本量偏小,不同研究的结果缺乏一致性,现有证据不足以肯定或否定中药在改善 VaD 患者临床症状和结局指标方面的作用,其临床有效性和安全性尚需高质量的研究结果支持。

关键词 中药;血管性痴呆;系统综述;随机对照试验

Treatment of Vascular Dementia by Chinese Herbal Medicine: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Clinical Studies JIAN Wen-jia, SHI Jing, TIAN Jin-zhou, and NI Jing-nian
Third Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700), China

ABSTRACT Objective Chinese herbal medicine has been extensively used in the treatment of vascular dementia (VaD), but lacked systematic review on its efficacy and safety. So we conducted a systematic review to assess the efficacy and safety of Chinese herbal medicine in treating VaD. **Methods** CNKI, CBM, PubMed, and Wiley Online Library were retrieved for randomized trials (RCTs) on Chinese herbal medicine treating VaD patients. Randomized parallel control trials by taking Chinese herbal medicine as one treatment method and placebos/cholinesterase inhibitors/Memantine hydrochloride as the control were included. Quality rating and data extraction were performed. RevMan5.2.0 Software was used for meta-analysis. Standardized mean difference (SMD) at 95% confidence interval (CI) was used to indicate effect indicators of results. **Results** Seven RCTs met the inclusive criteria. Totally 677 VaD patients were randomly assigned to the treatment group and the control group. Descriptive analyses were performed in inclusive trials. The cognitive function was assessed in all trials. Results showed Mini-Mental state examination (MMSE) score was better in the Chinese herbal medicine group than in the placebo group, but with no significant difference when compared with the donepezil group ($P > 0.05$). Adverse reactions were mainly manifested as gastrointestinal symptoms such as abdominal pain in the Chinese herbal medicine group. But they occurred more in the donepezil group than in the Chinese herbal medicine group. **Conclusions** The methodological quality of included trials was poor with less samples. Results of different trials were lack of

基金项目:国家重大新药创制平台项目(No.2011ZX09302-006-01);北京市科委慢性病的中医二级预防研究(No.Z111107056811043);教育部高等学校学科创新引智基地(No.B08006);北京中医药大学神经变性病创新团队(No.2011-CXTD-21)

作者单位:北京中医药大学东直门医院脑病三区(北京 100700)

通讯作者:田金洲, Tel:010-84013132, E-mail: jztian@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0046

consistency. Present evidence is not sufficient to prove or disapprove the role of Chinese herbal medicine in improving clinical symptoms and outcome indicators of VaD patients. Their clinical efficacy and safety need to be supported by more higher quality RCTs.

KEYWORDS Chinese herbal medicine; vascular dementia; systematic review; randomized controlled trials

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是因脑血管病所致的痴呆临床综合征, 以反复发生缺血性卒中事件后出现痴呆、认知功能突然减退或波动样、阶梯样进展为特点, 被认为是仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的第 2 位最常见的痴呆原因, 其在 65 岁及以上人群中的患病率为 1.2% ~ 4.2%^[1], 约占痴呆人群的 10% ~ 50%^[2-4]。

目前 VaD 的治疗仍局限于控制脑血管病的潜在危险因素, 随着 VaD 患者脑内胆碱能缺乏的发现, 促进了胆碱酯酶抑制剂用于治疗 VaD 的临床研究^[5, 6]。美国食品和药品管理局 (FDA) 还没有批准任何药物用于治疗 VaD, 但有临床试验的证据表明, 一些批准用于 AD 的药物 (如盐酸多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、盐酸美金刚等) 能对 VaD 患者带来一定的获益。此外运用中药治疗痴呆具有悠久的历史, 初步的基础和临床研究显示中药复方制剂可能具有多靶点的调节作用^[7], 越来越多的中药治疗 VaD 的临床试验被发表。本文就中药治疗 VaD 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 文献发表质量及研究结果进行系统评价, 以评估中药治疗 VaD 的有效性和安全性。

资料与方法

1 检索策略 通过计算机检索中国学术期刊网网络出版总库 (CNKI, 1979 年 4 月—2013 年 4 月), 中国生物医学数据库 (CBM, 1978 年 4 月—2013 年 4 月), PubMed (1966 年 4 月—2013 年 4 月), Wiley Online Library (1999 年 4 月—2013 年 4 月)。中英文文献检索都采用主题词和自由词结合的方式进行检索。中文检索词包括中医、中药、中成药、中草药、血管性痴呆、治疗、安慰剂、胆碱酯酶抑制剂、盐酸多奈哌齐、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、盐酸美金刚、美金刚等, 英文检索词包括 vascular dementia, Chinese herbal medicine, placebo, cholinesterase inhibitors, donepezil, rivastigmine, galanthamine, memantine 等, 并根据各个数据库的具体情况, 分别进行主题词联合自由词、关键词的全字段检索。将检索到的文献导入《医学文献王 V3.0》(北京金叶天盛

科技有限公司), 进行文献管理与分析。

2 纳入标准 (1) 符合 VaD 的诊断标准: 美国国立神经系统疾病和卒中研究所, 瑞士神经科学研究所国际工作小组诊断标准 (NINDS-AIREN)^[8], 国际疾病分类第 10 版 (ICD-10)^[9], 精神疾病诊断与统计手册第 3 版 (DSM-III)^[10], 精神疾病诊断与统计手册第 4 版 (DSM-IV)^[11], 精神疾病诊断与统计手册第 4 版改良版 (DSM-IV-R)^[12], 加利福尼亚阿尔茨海默病诊断和治疗中心 (ADDTTC)^[13]; (2) 文献中提到随机平行对照设计; (3) 治疗组为中药饮片或中药制剂 (包括片、丸、散、膏、酊、注射剂等, 以草药为原料提取和分离的具有明确化学机构的有效成分不再归类为草药, 如石杉碱甲); (4) 对照组为安慰剂, 或 FDA 批准用于 AD 治疗的胆碱酯酶抑制剂 (盐酸多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏), 或盐酸美金刚; (5) 结局评价包括治疗结束后以及随访后的临床结局指标, 包括简易精神状态检查 (MMSE)、阿尔茨海默病评定量表——认知部分 (ADAS-cog)、血管性痴呆评定量表——认知部分 (VADAS-cog)、基于临床医生面试和照料者补充的总体印象变化量表 (CIBIC-plus)、神经精神检查调查 (NPI)、日常生活能力量表 (ADL) 等, 至少含有其中一项。

3 排除标准 (1) 对照为其他中医药疗法, 如针灸治疗、推拿治疗、气功治疗等“非中药治疗”试验; (2) 非人体试验; (3) 疗效指标非认知、总体印象或行为症状; (4) 综述、经验总结、理论探讨、个案报道等类型的研究。

4 评价方法

4.1 研究筛选 参照 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.1.0 版^[14] 关于研究入选的方法: (1) 将不同数据库的检索结果导入文献管理软件, 并删除重复记录; (2) 通过阅读标题和摘要, 删除明显无关的文献; (3) 尽可能获取相关研究报告的全文; (4) 合并报道同一研究的多项研究报告; (5) 按制定入选标准检查研究报告; (6) 若存在数据缺失的情况, 通过联系主要研究者来获取缺失数据; (7) 做出研究入选的最终决定。以上第 (1) ~ (4)、(6) 步由第一作者完成, 第 (5)、(7) 步由两位作者独立完成并相互核对, 如遇

分歧,通过讨论或征求第三位研究者的意见解决。

4.2 偏倚风险评估 按照 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.1.0 版对 RCT 的偏倚风险评估方法对所纳入的研究进行评价,评价项目包括:随机分配方法、隐藏分组、参与者设盲、分析者设盲、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源等。针对每个条目做出“是”(Yes)、“否”(No)和“不清楚”(Unclear)的判断。如果满足“是”则意味着低度风险;满足“否”则意味着高度风险;“不清楚”表示文献中缺少足够的信息让我们对相应条目做出明确的判断,意味中度风险。偏倚风险评估由两位研究者独立完成,如遇分歧,则通过第三位研究者协助解决。

4.3 资料提取 提取符合纳入标准文献的相关资料,包括方法学特征、人口学特征、采用的诊断标准、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、疗效评价指标、安全性评价指标、试验周期、用药剂量、药物组成等。

4.4 数据分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2.0 软件进行资料的 Meta 分析。计量资料采用标准化均值差表示(SMD),采用 95%的可信区间(CI)表达。当试验结果出现显著的异质性时,采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型。对不适合进行 Meta 分析的研究则采用描述性分析。

以上过程参照 OQAQ (Oxman-Guyatt Overview Quality Assessment Questionnaire) 及 PRISMA 声明,以减少系统评价过程中偏倚的产生,提高本系统综述的质量。

结 果

1 纳入研究的一般特征 最初检索出中药治疗 VaD 的相关文献 446 篇,通过阅读文献标题和摘要,有 396 篇文献因重复、不属于临床研究或研究目的与本系统评价无关而被排除,总计 50 篇文献供进一步鉴定。通过阅读全文,43 篇文献因未满足纳入标准而被排除,总计 7 篇文献被鉴定符合纳入标准^[15-21],其中 1 篇为英文文献,其余 6 篇为中文文献。文献检索流程图见图 1。4 篇文献报道了将 300 例患者随机分配到中药组与安慰剂组的试验,其中 2 个试验^[16,18]设计为中药、阳性对照药物、安慰剂平行对照,另 2 个试验^[15,17]设计为中药与安慰剂平行对照。3 篇文献报道了将 218 例患者随机分配到中药组与盐酸多奈哌齐组的试验,其中 1 个试验^[19]设计为中药、盐酸多奈哌齐、中药加盐酸多奈哌齐平行对照,另 2 个试验^[20,21]设计为中药与盐酸多奈哌齐平行对照。无以卡巴拉汀、加兰他敏、盐酸美金刚为对照的临床试验被

纳入。纳入研究的一般特征见图 1。

2 纳入研究的方法学质量评价 采用 Cochrane 手册介绍的方法,从 7 个方面对所纳入研究的方法学质量进行评价。尽管纳入的试验均为随机平行对照试验,但文献中报告分配隐藏和随机方法各异。4 个试验^[15,17,20,21]交代了采用随机数字表或计算机产生随机数字的随机方法,仅有 1 个试验^[17]采用顺序编码、密封信封进行分配方案的隐藏。3 个试验^[16-18]采用双盲,1 个试验^[15]采用单盲,3 个与盐酸多奈哌齐对照的试验^[19-21]均未采用盲法。

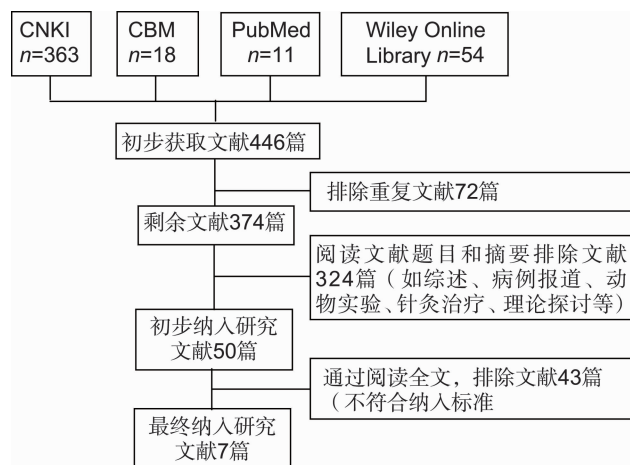


图1 中药治疗 VaD 文献检索流程

3 系统评价结果 纳入试验所采用的 VaD 诊断标准中,有 3 个试验采用了 DSM-IV 诊断标准^[16,18,19],2 个试验采用 NINDS-AIREN 诊断标准^[20,21],1 个试验联合采用 NINDS-AIREN 和 DSM-IV 诊断标准^[17],1 个试验采用国立神经病学、语言机能障碍和中风研究所诊断标准(NINCDS-ADRDA)中可能 VaD 标准及 DSM-IV 中 VaD 诊断标准^[15]。

观察周期从 9~24 周不等。7 个试验所采用的中药干预的治法有化痰通络、补益肝肾、益气活血、填精补髓、活血化瘀等,剂型包括颗粒剂、胶囊制剂、口服液等。3 个以盐酸多奈哌齐为对照的试验中,1 个试验采用混合剂量(盐酸多奈哌齐每日 5~10 mg),2 个试验采用的剂量为每日 5 mg。每个试验所纳入的病例为 60~242 例不等。

所有的试验均使用 MMSE 作为认知结局指标,2 个试验使用 ADAS-Cog 作为认知结局指标。此外,有 1 个使用临床痴呆分级量表(CDR),1 个使用韦氏记忆量表(WMS),2 个试验采用 Blessed 行为量表(BBS)。5 个试验采用 ADL 对患者的日常生活能力进行了评价。无 1 个试验以总体临床疗效作为结局

评估。

3.1 纳入文献的特征(表 1)。

3.2 纳入研究的文献质量评价(表 2)。

3.3 纳入研究的中药组与安慰剂组 MMSE 得分比较(表 3) 4 个试验报道了中药组与安慰剂组在改善 VaD 患者的 MMSE 得分方面有差异。其中 1 个试验^[17]仅报道了治疗前后 MMSE 得分的差值,未报道治疗后 MMSE 得分的具体数值,故无法纳入分析。另外 3 个试验由于具体实施的干预措施、疗程不同,存在一定的临床异质性,故仅能进行描述性分析。1 个试验显示中药组与安慰剂组比较,差异无统计学意义。3 个试验结果均显示,治疗后中药组的 MMSE 得分均高于安慰剂组 MMSE 得分,差异有统计学意义。

3.4 纳入研究的中药组与盐酸多奈哌齐组 MMSE 得分比较(表 4) 3 个试验报道了中药组与盐酸多奈哌齐组在改善 VaD 患者的 MMSE 得分之间的差异,由于具体实施的干预措施、疗程不同,存在一定的临床异质性,进行描述性分析。3 个试验显示,中药组与盐酸多奈哌齐组比较,两组间治疗后 MMSE 得分差异无统计学意义。

表 1 纳入文献的特征

纳入文献	诊断标准	样本量	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女)	干预措施		干预周期 (周)	结局指标
					治疗组	对照组		
严永兴等, 2001 ^[19]	DSM-IV-R	63	67.5 ± 8.9	33/30	复方海蛇胶囊	盐酸多奈哌齐, 复方海蛇胶囊 + 盐酸多奈哌齐	24	ADAS-Cog, MMSE, ADL
李璟怡等, 2009 ^[20]	NINDS-AIREN	60	72.0 ± 6.7	32/28	软脉灵口服液	盐酸多奈哌齐	12	MMSE, ADL
陈春雷等, 2009 ^[21]	NINDS-AIREN	118	64.0 ± 7.0	63/55	通心络胶囊	盐酸多奈哌齐	12	MMSE, ADL, WMS
张伯礼等, 2002 ^[18]	DSM-IV	242	74.4 ± 7.1	174/68	健脑益智颗粒	安慰剂, 喜得镇	9	MMSE, BBS
杨东东, 2006 ^[15]	NINCDS-ADRDA, DSM-IV-R	70	72.7 ± 6.9	35/35	补肾益智颗粒	安慰剂	12	MMSE, ADL, CDR
魏明清等, 2012 ^[17]	NINDS-AIREN, DSM-IV	47	66.9 ± 7.0	31/16	补肾化痰中药	安慰剂	12	ADAS-Cog, MMSE, ADL
邹忆怀等, 2001 ^[16]	DSM-IV	77	不清	不清	聪圣胶囊	安慰剂, 喜得镇	9	MMSE, BBS

表 2 纳入研究的文献质量评价

纳入文献	随机方法	分配隐藏	参与者设盲	分析者设盲	结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚
严永兴等, 2001 ^[19]	不清	否	否	否	是	是	不清
李璟怡等, 2009 ^[20]	随机数字表	否	否	否	是	是	不清
陈春雷等, 2009 ^[21]	随机数字表	否	否	否	是	是	不清
张伯礼等, 2002 ^[18]	不清	否	双盲	否	是	是	不清
杨东东, 2006 ^[15]	随机数字表	否	单盲	否	是	是	不清
魏明清等, 2012 ^[17]	计算机随机	是	双盲	否	是	是	不清
邹忆怀等, 2001 ^[16]	不清	否	双盲	否	是	是	不清

表 3 纳入研究的中药组与安慰剂组 MMSE 得分比较

纳入文献	中药组			安慰剂组			SMD (95% CI)	P 值
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
张伯礼等, 2002 ^[18]	18.81	6.08	89.00	16.34	4.17	47.00	0.45 (0.09, 0.80)	0.01
杨东东, 2006 ^[15]	23.1	2.10	30.00	18.60	2.30	40.00	2.01 (1.42, 2.59)	<0.00001
邹忆怀等, 2001 ^[16]	20.93	5.36	30.00	18.65	5.35	17.00	0.42 (-0.18, 1.02)	0.17

表 4 纳入研究的中药组与盐酸多奈哌齐组 MMSE 得分比较

纳入文献	中药组			盐酸多奈哌齐组			SMD (95% CI)	P 值
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
严永兴等, 2001 ^[19]	20.20	5.40	21.00	21.30	5.50	19.00	-0.20 (-0.82, 0.42)	0.53
李璟怡等, 2009 ^[20]	18.97	6.10	30.00	19.03	6.21	30.00	-0.01 (-0.52, 0.50)	0.97
陈春雷等, 2009 ^[21]	19.00	4.00	60.00	19.00	5.00	58.00	0.00 (-0.82, 0.42)	1.00

3.5 纳入研究的中药组与盐酸多奈哌齐组 ADAS-cog 得分比较 1 个与安慰剂组对照的试验采用了 ADAS-cog 作为主要疗效指标^[17],与基线比较,中药组得分恶化了 0.25 分,安慰剂组得分恶化了 2.35 分,两组比较,差异有统计学意义($P=0.027$)。另 1 项与盐酸多奈哌齐对照的试验亦采用 ADAS-cog 作为主要疗效指标,中药组治疗前 ADAS-cog 得分(分)为 19.2 ± 8.2 ,治疗后得分为 17.5 ± 7.6 ,盐酸多奈哌齐组治疗前 ADAS-cog 得分为 19.3 ± 7.8 ,治疗后得分为 16.2 ± 6.7 ,各组与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),盐酸多奈哌齐组治疗后评分与同期中药组比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)^[19]。

4 不良反应 纳入的研究中有 5 篇文献^[17-21]对不良反应进行了描述,这 5 篇文献均进行了血、尿、便常规及肝、肾功能等安全性指标的检查,均未发现有明显变化。其中 2 篇文献^[18,20]说明试验过程中未出现不良反应。1 篇文献^[19]说明中药治疗组未出现不良反应,盐酸多奈哌齐组有 3 例患者出现恶心、呕吐,中药联合盐酸多奈哌齐组有 3 例出现恶心、呕吐。1 例出现厌食,全身不适。1 篇文献^[21]说明盐酸多奈哌齐组 2 例患者出现头痛、头晕、轻度腹泻等不良反应。1 篇文献^[17]说明中药治疗组 2 例患者出现腹痛。5 篇文献报道的不良反应在治疗过程中可自然缓解,或经过对症处理后减轻或缓解,未退出治疗。

讨 论

1 疗效分析 本系统综述共纳入 7 个临床试验,由于干预措施、剂量和用药时间均不一致,存在临床异质性,无法进行合并分析。本系统评价结果提示中药组在提高 MMSE 得分方面优于安慰剂组,但与盐酸多奈哌齐组比较,差异无统计学意义。现有的证据不足以肯定或否定中药在改善 VaD 患者临床症状、缓解病情方面的作用。部分文献使用 ADAS-cog 作为认知功能评价的结局指标,认为试验组降低 ADAS-cog 得分低于对照组,但由于本系统评价分析和纳入研究文献本身的局限性,仍需要通过多中心、大样本和双盲的随机对照研究提供更高级别的证据。

2 本系统评价的局限性 由于以下几个方面的原因,现有的证据尚不能对中药治疗 VaD 的疗效得出肯定或否定的结论。在推荐临床上用于 VaD 的治疗之前,还需要更多的证据积累。

2.1 试验的方法学质量 从本研究所获得的中药治疗 VaD 的 RCTs 证据来看,中文发表的临床试验

的方法学质量普遍偏低。所纳入的文献中,只有 5 篇描述了随机分组的方法,另 2 篇文献被认定为 RCTs 仅是因为文章中提及“随机分组”。仅有 1 篇文献提及随机分配方案的隐藏。仅有 3 篇文献采用双盲,1 篇采用单盲。文献质量总体偏低,影响了本系统评价的证据强度。

2.2 试验对象的选择 不同研究所选用的 VaD 诊断标准的敏感性和特异性存在很大差异^[22]。DSM-IV 和 ICD-10 的敏感性较高,但特异性较低,相比之下,NINDS-AIREN 的特异性比较高,也是目前研究中使用最多的标准^[23]。本研究纳入的文献对 VaD 的诊断标准不统一,3 篇采用 DSM-IV,2 篇采用 NINDS-AIREN,另 2 篇分别采用 NINCDS-ADRDA 和 DSM-IV-R 联合,NINDS-AIREN 和 DSM-IV 联合诊断。诊断标准的不统一,使得在痴呆的类型、梗塞部位和脑血管病的程度上都有很大的差异,可能会导致不同的临床表现和病程,对药物也可能产生不同的反应,从而影响评价的结果。

2.3 干预措施的选择 通过分析文献中所描述的具体方药,纳入试验的中药治法多以补肾化痰,活血通络为主,兼以其他补虚泻实治法的综合运用。各项研究所使用的中药组方不一致,导致治疗措施多样,无法做到统一。本研究将不同的中药视为一类疗法来看待,仅按照对照组干预措施的不同进行分类,将不同的中药合并从而进行分析,只能看出总体的疗效趋势,不能得出肯定或否定的结论,研究结论会受到一定的制约。

2.4 结局指标的选择和测量 通过对纳入文献进行分析发现,国内对 VaD 的疗效评价比较单一,且采用的结局指标不一致,局限于 MMSE 评分、ADL 等方面。部分研究采用自拟的中医证候积分量表来评价疗效,难以得到公认。各项研究对结局指标的测量也存在着不一致的现象,如 5 篇采用 ADL 评估患者的日常生活能力,但所采用的 ADL 并无统一的出处及评分标准。此外对于指南推荐的 VaD 的疗效指标如 ADAS-cog 和 CIBIC-plus 等,很少用于评价。本综述纳入的文献中仅有 2 篇采用 ADAS-cog;无 1 篇研究涉及总体印象评价。此外,越来越多的研究认为 VaD 主要以执行功能损害为突出特征,并且是 VaD 的早期表现,但纳入的文献中无 1 项研究对执行功能进行评估。

2.5 随访时间 《阿尔茨海默病及其它痴呆症的药物临床评价指导原则》^[24]建议治疗 VaD 的持续时间至少为 12 个月,为确定其长期安全性,推荐在短期试验之后进行至少 6~12 个月的随访。从一些研

究质量较高的试验所设计的疗程来看,病情改善或稳定,多在治疗 3 个月内发现,常见的试验疗程多为 24~28 周,也可见 36 周以上^[25, 26]。但在本综述纳入的文献中,仅有 1 篇疗程为 24 周,其余均小于 12 周,且无 1 项试验进行停药后的随访,试验周期偏短,无法判断中药的长期疗效以及对患者生活质量的影响。

2.6 对今后研究的启示 目前中药作为 VaD 的常规治疗方法仍在探索中,而中医防治痴呆的历史悠久。明代张景岳在《景岳全书》“癫狂痴呆”篇认为“其逆气在心,或在肝胆二经”。清代陈士铎《辨证录》立有“呆病门”,对呆病进行了专门论述,认为其成因在于肝气之郁,继而转为胃衰痰生,终至髓减脑消,创洗心汤、转呆汤、还神至圣汤等。清代王清任《医林改错》认为“高年无记性者,脑髓渐空”,指出老年肝肾亏虚、脑髓失养是致病的主要原因。这些均为中药治疗痴呆提供了理论依据。

近来中药治疗 VaD 的临床试验数量逐渐增多,但试验方法学质量有待提高,应尽可能详细的描述随机序列产生的方法和方案的隐藏,尽可能的使用盲法。对于临床症状的改善应该认知(采用客观试验进行测试)、日常生活能力、总体临床疗效(由总体评价反映)三方面进行评价,尽可能使用公认的评价量表。规范随访时间,报告中药的长期疗效以及对患者生存质量的评价。加强对药物不良反应的标准化监测或有效的患者自我报告系统。提高试验的质量和结果的真实性。

参 考 文 献

- [1] Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia[J]. *Neuroepidemiology*, 1995, 14(5): 240-257.
- [2] Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(4): 569-575.
- [3] Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, et al. A population-based study of dementia in 85-year-olds[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(3): 153-158.
- [4] Rocca WA, Kokmen E. Frequency and distribution of vascular dementia[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999, 13(Suppl 3): S9-S14.
- [5] Grantham C, Geerts H. The rationale behind cholinergic drug treatment for dementia related to cerebrovascular disease[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204: 131-136.
- [6] Roman GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1769-1785.
- [7] 王永炎.完善中医辨证方法体系的建议[J].*中医杂志*, 2004, 45(10): 729-731.
- [8] 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.
- [9] WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioral health disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines[M]. Geneva: World Health Organization, 1992.
- [10] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-III-R[M]. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1987.
- [11] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
- [12] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000.
- [13] Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers[J]. *Neurology*, 1992, 42(3 Pt 1): 473-480.
- [14] Higgins JPT GS. the Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[OL]. Version 5.1.0 (2011-03) [2011-05]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [15] 杨东东.补肾益智颗粒治疗轻中度血管性痴呆的有效性的临床研究[J].*成都中医药大学学报*, 2006, (2): 6-7.
- [16] 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): 54-57.
- [17] 魏明清,田金洲,时晶,等.活血化瘀中药治疗轻中度血管性痴呆的有效性:随机、双盲、安慰剂平行对照试验(英文)[J].*中西医结合学报*, 2012, 10(11): 1240-1246.
- [18] 张伯礼,陈汝兴,宫涛,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.
- [19] 严永兴,梁丽贞,周智林.复方海蛇胶囊及盐酸多奈哌齐联合治疗血管性痴呆的临床研究[J].*中国中西医结合杂志*, 2007, 27(10): 887-890.
- [20] 李璟怡,黄俊山,张作丹,等.软脉灵口服液治疗血管性

- 痴呆的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1032-1034.
- [21] 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, (5): 272-274.
- [22] Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, et al. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2008, 20(2): 150-161.
- [23] Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ, et al. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN)[J]. Stroke, 1996, 27(1): 30-36.
- [24] Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP). 2008, CPMP/EWP/553/95Rev.1:8.
- [25] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease[J]. Neurology, 1998, 50(1): 136-145.
- [26] Burns A, Rossor M, Hecker J, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999, 10(3): 237-244.

(收稿:2013-07-18 修回:2014-09-20)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2015 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 《中国结合医学杂志》英文版

Chinese Journal of Integrative Medicine 《中国结合医学杂志》英文版是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如:Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2014 年 7 月底汤姆森公司公布的 2013 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.401。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

《Chinese Journal of Integrative Medicine》为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价:480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim_en@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。