

养血清脑颗粒治疗阿尔茨海默病的疗效及对血管内皮生长因子的影响

黄丽, 莫林宏, 刘爱贤*

(首都医科大学 附属北京康复医院, 北京 100144)

[摘要] 目的:观察阿尔茨海默病(AD)患者血清中血管内皮生长因子(VEGF)的含量变化,探讨养血清脑颗粒治疗AD的疗效及对VEGF的影响。方法:选择60例认知障碍患者,其中遗忘型轻度认知障碍(aMCI)及AD患者各30例;健康对照组30例为同期门诊收集的健康人员,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)≥26分,年龄、性别及并发症情况与患者组比较差异无统计学意义。入组时,给予aMCI组、AD组及健康对照组静脉抽血,测定血清VEGF水平。再将aMCI患者及AD患者按照随机信封法分为对照组和观察组,两组均给予常规西医治疗(盐酸多奈哌齐 $5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$),观察组同时给予养血清脑颗粒口服治疗。治疗6个月后,比较对照组和观察组患者的临床疗效、认知量表评分及不良反应,再次静脉抽血检测治疗前后两组患者VEGF的变化情况。结果:AD痴呆患者血清中VEGF含量明显低于aMCI患者及健康对照组($P<0.05$);aMCI患者血清VEGF水平也明显低于健康对照组($P<0.05$)。经治疗后,观察组患者血清VEGF水平较本组治疗前明显升高($P<0.05$),且明显高于对照组VEGF水平($P<0.05$);以MoCA评估患者认知障碍程度,观察组患者的认知功能改善情况优于对照组,观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),观察组经治疗后MoCA评分明显升高($P<0.05$),且明显高于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义。结论:AD痴呆患者血清中VEGF水平明显下降,aMCI患者血清中VEGF也明显下降,提示血管生成机制参与了AD的病理生理过程,且与AD发病早期阶段相关。养血清脑颗粒辅助治疗aMCI及AD痴呆患者具有较好的临床疗效,可有效改善认知功能,其机制可能与提高VEGF水平,促进血管生成,改善脑皮层微循环有关,且具有良好的安全性。

[关键词] 阿尔茨海默病(AD);轻度认知障碍;痴呆;血管内皮生长因子;血管生成;养血清脑颗粒

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0121-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221327

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220416.2156.002.html>

[网络出版日期] 2022-04-19 16:08

Efficacy of Yangxue Qingnao Granule on Alzheimer's Disease and Effect on VEGF Level

HUANG Li, MO Linhong, LIU Aixian*

(Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the variation in content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with Alzheimer's disease (AD) and to investigate efficacy of Yangxue Qingnao granule on AD and the effect on VEGF. **Method:** A total of 60 patients with cognitive impairment [30 of AD and 30 of amnesic mild cognitive impairment (aMCI)] were selected, and another 30 healthy people with Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ≥26 and age, gender, and complications insignificantly different from the patients were included as healthy control. The venous blood of aMCI group, AD group, and the healthy control group was collected at the enrollment to measure the level of serum VEGF. Then, the aMCI and AD patients were randomized into the observation group and the control group, with 30 patients in each group. The control

[收稿日期] 2022-02-21

[基金项目] 北京市医管局科研培育计划项目(PX2018037)

[第一作者] 黄丽,博士,主治医师,从事认知障碍研究,E-mail:hwanglea@sina.com

[通信作者] *刘爱贤,硕士,主任医师,从事脑血管病、认知障碍研究,E-mail:bjkf_neuro@163.com

group was given Donepezil Hydrochloride ($5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), while the observation group received Donepezil Hydrochloride ($5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) and Yangxue Qingnao granule. MoCA was used to evaluate the severity of cognitive impairment. After the treatment for 6 months, the clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared, and the serum VEGF levels were detected again by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The serum content of VEGF in AD patients was significantly lower than that in aMCI patients and healthy people ($P < 0.05$). Serum VEGF levels in aMCI patients were significantly decreased compared with those in healthy people ($P < 0.05$). After treatment for 6 months, the serum VEGF level in the observation group was significantly higher than that before treatment, and was higher than that in the control group ($P < 0.05$). MoCA scores in the observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was insignificantly different between both groups. **Conclusion:** The serum levels of VEGF significantly decreased in aMCI and AD patients, suggesting that angiogenesis might be involved in the pathophysiological process of AD and correlated with the early stage of AD. Yangxue Qingnao granule, as a safe adjuvant therapy, showed ideal effect on aMCI and AD, as manifested by the improvement of cognitive function. The mechanism is the likelihood that it can elevate the expression of angiogenic factors such as VEGF, promote angiogenesis, and then improve the microcirculation of cortex.

[Keywords] Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; dementia; vascular endothelial growth factor (VEGF); angiogenesis; Yangxue Qingnao granule

随着我国社会人口的老龄化,认知障碍及痴呆已成为影响老年人健康和生活质量的重要疾病,给社会和家庭带来沉重的负担。其中阿尔茨海默病(AD)是认知障碍最常见的一种类型,AD是一种病因不明的中枢神经系统退行性疾病^[1],以记忆力下降、失语、失认、日常生活能力受损及精神行为异常等为特征^[2]。AD是从无症状、轻度认知障碍(MCI)逐渐进展到痴呆的连续疾病谱^[3];最终导致患者生活能力丧失。最新流行病学研究显示,在我国60岁以上人群中痴呆患病率为6.04%,其中AD患病率约为3.94%,我国现有AD患者约为983万^[4]。AD病因尚不明确,发病机制复杂,多数相关研究认为AD不是单一因素诱发的,而是多种病因共同作用导致^[5]。近年来血管因素对AD发病的影响越来越受到重视,研究显示高血压、糖尿病、高脂血症、脑血管病等血管因素,也可能促进AD的发病及进展^[6]。近年来的研究显示血管生成可能在AD的发生及发展过程中起到重要作用,以血管内皮生长因子(VEGF)为核心的一大类促血管生成因子在调控血管生成过程中起到核心作用。因此,研究AD病程中促血管生成因子的变化规律既有利于进一步了解AD的病理机制,也有助于探索新的治疗方法^[7]。AD属于中医“呆病”“善忘”范畴;近年来中医研究提出AD“启动于肾虚,进展于痰火,恶化于虚极毒盛”的病机假说^[8]和分期辨证施治方案^[9];现代中医认为肾虚为本而血瘀为标,治宜补肾、活血。养血

清脑颗粒是由中医经典名方四物汤加减改良而成的中药复方制剂,由熟地黄、当归、川芎、白芍、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛等组方而成,具有滋阴养血、活血通络、补益肝肾等功效,为临床常用中成药;可改善脑内微循环障碍^[10]。本研究选取60例认知障碍患者(包括遗忘型轻度认知障碍及AD性痴呆)为研究对象,在常规西医药物治疗基础上给予养血清脑颗粒口服,旨在从促血管生成因子及改善脑血流微循环等方面探讨其疗效及治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年1月首都医科大学附属北京康复医院门诊收治的60例认知障碍患者为研究对象,其中遗忘型轻度认知障碍(aMCI)及AD痴呆患者各30例,另选取同期门诊收治的健康人员(主诉为失眠、头晕、头痛等轻微症状)30例作为健康对照组,蒙特利尔认知评估量表(MoCA) ≥ 26 分; aMCI组患者平均年龄(77.16 ± 3.98)岁,男/女为13/17,受教育年限 >12 年占56.67%; AD组患者平均年龄(76.03 ± 4.32)岁,男/女为13/17,受教育年限 >12 年占53.33%;健康对照组平均年龄(75.90 ± 4.69)岁,男/女为14/16,受教育年限 >12 年占56.67%,3组病例年龄、性别、受教育年限及既往病史(共患疾病)情况等一般资料差异无统计学意义。入组后3组病例均静脉采血检测血清VEGF水平。

入组后, aMCI患者及AD痴呆患者再按照随机信封法按照1:1比例,各选取15例患者分别纳入观察组和对照组;观察组患者平均年龄(76.36±3.63)岁,男/女为14/16,受教育年限>12年占46.67%,基线期MoCA评分(12.73±7.12)分;对照组患者平均年龄(76.83±4.6)岁,男/女为13/17,受教育年限>12年占53.33%,基线期MoCA评分(12.40±7.00)分,2组年龄、性别、受教育年限、基线期MoCA评分、既往病史等一般资料差异无统计学意义,具有可比性,所有患者依从性好,无脱落病例;治疗6个月后再次采血检测血清VEGF水平。根据样本量检测方法,每组纳入30例病例符合统计学分析要求。本研究经首都医科大学附属北京康复医院医院伦理委员会审批同意(批号17039-0110),患者或家属签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国《精神障碍诊断与统计手册》^[11]中对AD痴呆的诊断标准。①有临床症状,并经过相关神经心理学检查(如MMSE)证实的认知障碍;②进行性加重的近记忆及其他认知障碍;③必须有2项或2项以上认知领域受损;④无意识障碍,可伴精神、行为异常;⑤排除其他可以导致进行性记忆和认知功能障碍的脑部疾病。

aMCI患者的诊断标准根据2004年修订的MCI-Revised(MCI-R)诊断标准^[12-13],①存在由患者自己或家属提供的记忆损害主诉;②一般认知功能正常,无痴呆;③整体功能保留但日常生活方面的困难可能增加;④临床痴呆评定量表(CDR)0.5分;⑤除外痴呆或任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。

1.2.2 中医辨证标准 参照《24个专业104个病种中医诊疗方案》^[14]及AD临床分期标准[JCG标准(2017)]^[15]的诊断标准,脾肾两虚、髓海不足、痰浊蒙窍、瘀阻脑络证候:记忆减退、食少纳呆、神清呆滞、反应迟钝、遇事善忘、言谈中不知视为、徒然忘之。早期(初始期)髓海渐空、脾肾两虚、气血不足;中期(进展期)痰浊蒙窍、瘀阻脑络、心肝火旺;晚期(恶化期)毒盛虚极。

根据《中医临床诊疗术语第2部分:证候(修订版)》^[16]有关条目分析,所有病例主证为记忆力减退,按照主证辨证为脾肾两虚型,出现脾肾两脏证,见食少、腹胀、便溏,腰酸耳鸣等;舌诊特点为舌质暗淡、晦暗、青紫、舌苔白腻、黄腻,舌下络脉迂曲、暗紫、粗胀;脉诊特点为脉沉细、弦滑、

涩弱无力。

1.3 纳入标准 ①符合AD痴呆及aMCI西医诊断标准及中医辨证标准;②年龄65岁以上;③能够配合完成神经心理学量表检测,接受口服中成药治疗;④知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①既往脑部外伤史或中风史及其他缺血性脑病史;②受试者存在可致痴呆的其他疾病;③既往严重精神障碍患者如重度抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍;④有酒精依赖及特殊药物滥用史包括可引起认知改变的药物;⑤可引起脑功能障碍的其他神经系统疾病和严重内科疾病,如自身免疫性脑炎;⑥严重的心肝肾疾病及免疫系统疾病;⑦既往患有恶性肿瘤或就诊时患有显著感染。

1.5 治疗方法 入组的aMCI患者及AD痴呆患者确诊后均给予盐酸多奈哌齐口服[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20050978,5 mg/片]1片/次,1次/d。观察组在口服盐酸多奈哌齐的基础上,加用口服养血清脑颗粒(天士力制药集团有限公司,国药准字Z10960082,4 g/袋)1袋/次,3次/d;对照组仅给予盐酸多奈哌齐治疗。治疗6个月后复查MoCA评分及血清VEGF水平。

1.6 观察指标

1.6.1 MoCA量表 由加拿大NASREDDINE等^[17]根据临床经验并参考MMSE的认知项目和评分而制定,2004年11月确定最终版本。量表包括了注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等8个认知领域的11个检查项目。总分30分,≥26分为认知正常,分数越高提示认知功能越好;其敏感性高,覆盖重要的认知领域,对于轻度认知功能障碍的筛查更具敏感性。

1.6.2 临床疗效 治疗前与治疗6个月后采用MoCA量表评估认知功能^[18],MoCA评分升高>2分为显效,MoCA评分升高1~2分为有效,未至上述标准为无效。

1.6.3 VEGF因子检测 分别于治疗前后,清晨(7:00~9:00)取静脉血3~4 mL,室温下2 000 r·min⁻¹(离心半径10cm)离心10 min取血清,-80 °C保存备用。通过ELx800型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定血清VEGF水平;VEGF ELISA试剂盒购于Abcam公司,批号ab100663,严格按试剂盒说明书操作。

1.7 统计学处理 采用SPSS 21.0软件统计分析数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用ANOVA检验,组内治疗前后采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检

验,以例(%)表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组对象血清VEGF水平及MoCA分数比较
与健康对照组比较,aMCI组、AD组患者血清VEGF水平和MoCA评分均明显降低($P<0.05$);与aMCI组比较,AD组患者血清VEGF水平和MoCA评分明显降低($P<0.05$)。见表1。

表1 3组对象VEGF水平及MoCA分数比较($\bar{x}\pm s, n=30$)
Table 1 Comparison of VEGF level and MoCA score among three groups ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	VEGF/ng·L ⁻¹	MoCA/分
健康对照组	435.80±158.07	27.70±1.73
aMCI组	285.49±113.88 ¹⁾	18.57±2.11 ¹⁾
AD组	222.29±67.02 ^{1,2)}	6.57±4.57 ^{1,2)}

注:与健康对照组比较¹⁾ $P<0.05$;与aMCI组比较²⁾ $P<0.05$

2.2 2组患者临床疗效比较 治疗后,观察组的总有效率高于对照组($\chi^2=4.02, P<0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床疗效比较
Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups
例(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	11(36.67)	14(46.67)	5(16.67)	25(83.33) ¹⁾
对照组	8(26.67)	10(33.33)	12(40.00)	18(60.00)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

2.3 3组对象治疗前后VEGF水平比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组患者血清VEGF水平明显升高($P<0.05$),对照组治疗前后血清VEGF水平差异无统计学意义;治疗后观察组VEGF水平明显高于对照组($P<0.05$),但仍低于健康对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组患者的MoCA评分均明显升高($P<0.05$);治疗后观察组MoCA评分明显高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 2组患者安全性评价 对照组发生头晕2例,腹泻1例,视幻觉1例;观察组发生头晕2例,食欲下降1例。观察组不良反应发生率为10%,对照组为13.33%,两组患者比较差异无统计学意义。

3 讨论

AD是以进行性认知功能损害和精神行为障碍为特征的中枢神经系统退行性疾病,是导致老年人痴呆的最主要原因。AD的发病原因及病理机制极其复杂,目前存在多种假说,包括tau蛋白假说、 β -淀粉样蛋白(A β)假说、胆碱能假说、炎症假说等;但以上假说尚存在一定的局限性。传统观点认为AD

表3 3组对象治疗前后VEGF水平及MoCA评分比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 3 Comparison of VEGF level and MoCA score before and after treatment among three groups ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	时间	VEGF/ng·L ⁻¹	MoCA/分
健康对照组	治疗前	435.80±158.07	27.70±1.73
	治疗后	450.55±177.32	28.12±3.81
对照组	治疗前	253.70±102.59	12.40±7.00
	治疗后	270.30±91.35	13.97±7.85 ¹⁾
观察组	治疗前	254.09±94.87	12.73±7.12
	治疗后	353.84±118.81 ^{1,2,3)}	17.50±8.17 ^{1,2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$;与健康对照组比较³⁾ $P<0.05$

发病及发展过程与血管因素无关,然而随着对AD发病机制研究的深入,研究者发现很难用单一的退行性病变来完全解释AD的一些现象。近年来越来越多的研究显示血管因素在AD的发病机制中起到重要作用^[19]。神经影像研究显示AD患者大脑存在局部性低灌注及代谢下降,常见顶枕叶皮质血流灌注降低,且在AD发病早期,即aMCI患者中即观察到局部血流量明显下降^[20]。形态学研究显示AD患者脑内普遍存在微血管病变,包括毛细血管密度降低、血管周围胶原沉积、基底膜增厚、微血管淀粉样变等^[21]。研究证实,血管生成过程对于维持微血管结构及微循环功能起到重要作用,血管生成过程主要受到相关的促血管生长因子的调控。因此,研究AD病程中血管生长因子的变化规律有助于进一步了解AD的病理机制,并有助于探索新的治疗方法。在众多促血管生长因子中,VEGF是在调控血管生成过程中起到核心作用的一类因子。VEGF是高度保守的同源二聚体糖蛋白,广泛存在于正常人体内,可由血管内皮细胞、巨噬细胞、神经元细胞、胶质细胞等多种细胞表达;研究证实VEGF具有很强的促血管生成活性,参与血管生成的几乎所有环节和阶段,如作为强效的有丝分裂原,刺激内皮及平滑肌细胞分裂增殖;刺激蛋白水解酶活性、溶解细胞外基质、促进新增殖的内皮细胞迁移及管腔形成^[22]。VEGF还可以提高血管通透性而不引起炎症反应,有利于新增殖内皮细胞及新生成血管的存活^[23]。因此本研究观察了AD及其前驱期-aMCI患者血清中VEGF水平的变化情况。

本研究发现AD组患者血清VEGF水平与aMCI组、对照组相比较均明显降低,aMCI组患者血清VEGF水平与对照组相比较,也有明显下降;提示

AD发病极早期血清VEGF水平即开始下降;且VEGF水平越低,认知障碍越严重。该结果印证了此前的一项临床研究,此研究显示在AD患者脑内VEGF伴随A β 蛋白大量沉积^[24],且以很高的亲和度直接与A β 蛋白相结合^[25];VEGF持续与A β 蛋白共沉积,导致脑内活性VEGF水平下降。本课题组推测这种脑内活性VEGF水平不足,可能导致AD痴呆及aMCI患者血清VEGF下降。另一方面,脑内活性VEGF水平不足,导致血管生成水平降低、新血管数量减少、微循环障碍、脑灌注不足等,这些变化加重了AD的进展。该结果提示VEGF可能参与了AD极早期阶段的病理生理过程,且对认知功能有保护作用。本课题组下一步研究计划将纳入的AD患者进一步区分具体中医证候,分析不同具体中医证候患者之间VEGF水平差异,进一步从中医视角阐明不同证候患者VEGF表达情况。

中医学认为,AD归属“呆病”“痴证”“善忘”等范畴,其基本病机在于肾虚髓亏,引起肾精渐衰、脑髓失济、痰瘀互结,导致痰、瘀、浊毒停滞于脑髓,使脑窍失充、元神失养、清窍不清,从而出现思维迟钝、健忘、精神行为异常等症状;应从补肾益肝、行血养血、安神益智等施治。养血清脑颗粒方中熟地黄、当归、川芎、白芍为中医名方四物汤,其中熟地黄可补肝、益肾、养血、滋阴,当归具有补血行血之功效,川芎可活血行气、开郁燥湿,白芍可和阳、滋阴、补血,再配合鸡血藤共奏补血活血之功;夏枯草、决明子、珍珠母有平肝清热的功效,延胡索可活血行气,细辛可祛风通窍,全方诸药配合,具有益肾、平肝、养血、活血、安神益智之功效^[26]。动物实验证明,养血清脑颗粒可通过调节血管内皮功能、改善微循环、增加脑血流量等机制,改善脑低灌注导致的氧化应激、神经元凋亡和胆碱能系统损伤^[27-28],从而有效改善血管性认知功能障碍大鼠的学习记忆能力^[29];多中心临床研究发现养血清脑颗粒可以改善轻中度血管性认知障碍患者的认知功能^[30],主要体现在视空间/执行功能、计算力及定向力方面,且随着治疗时间的延长,疗效越明显。养血清脑颗粒用于治疗AD的研究目前较少,仅有一篇临床文献报道养血清脑颗粒用于治疗AD痴呆患者,可改善患者认知功能评分^[31]。本研究观察了养血清脑颗粒辅助治疗AD的疗效,并从血清VEGF水平变化探讨养血清脑颗粒辅助治疗AD的机制。本研究发现,治疗后观察组的总有效率明显高于对照组,观察组的MoCA评分较治疗前明显提升,且

明显高于对照组;提示养血清脑颗粒辅助治疗aMCI及AD可有效改善患者的认知功能。治疗后,观察组患者血清VEGF水平较治疗前明显升高,且明显高于对照组患者血清VEGF水平,对照组VEGF水平较治疗前无明显变化;提示养血清脑颗粒可调节患者脑内VEGF生成,通过提高VEGF水平,促进血管生成,增加脑内微血管密度,从而改善微循环及灌注,改善患者认知功能。

综上所述,养血清脑颗粒辅助治疗aMCI及AD具有较好的临床疗效,可有效改善患者认知功能,其机制可能与促进脑内VEGF生成、诱导血管生成有关,且具有良好的安全性,值得临床推广应用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- [2] MCKHANN G M, KNOPMAN D S, CHERTKOW H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.
- [3] KUA E H, HO E, TAN H H, et al. The natural history of dementia [J]. *Psychogeriatrics*, 2014, 14(3): 196.
- [4] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): E661-E671.
- [5] 贾建平,侯婷婷. 阿尔茨海默病发病机制及治疗进展 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(29): 2351-2356.
- [6] SNYDER H M, CORRIVEAU R A, CRAFT S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 710-717.
- [7] VAGNUCCI A H, LI W W. Alzheimer's disease and angiogenesis [J]. *Lancet*, 2003, 361(9357): 605-608.
- [8] 张伯礼,薛博. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 122-128.
- [9] SHI J, TIAN J Z, LONG Z Y, et al. The patten element scale: A brief tool of traditional medical subtyping for dementia [J]. *Evid Based complement*

- Alternat Med, 2013, 2013 (2): 460-562.
- [10] 夏冬琴,李荣亨. 养血清脑颗粒在神经系统疾病治疗中的应用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33 (10):1228-1230.
- [11] TUCKER G J. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 北京:北京大学出版社, 2013:614-618.
- [12] ARTERO S, PETERSEN R, TOUCHON J, et al. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 22 (5/6): 465-470.
- [13] PETERSEN R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. J Intern Med, 2004, 256 (3): 183-194.
- [14] 国家中医药管理局医政司. 24个专业104个病种中医诊疗方案[M]. 北京:国家中医药管理局医政司, 2012: 540-548.
- [15] 田金洲,时晶. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 523-529.
- [16] 国家中医药管理局. 中医临床诊疗术语 第2部分: 证候(修订版)[M]. 北京:国家中医药管理局, 2020.
- [17] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BEDIRIAN V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment [J], J Am Geriatr Soc, 2005, 53 (4): 695-699.
- [18] ROTHWELL P M, PENDLEBURY S T, MEHTA Z, et al. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke [J]. Stroke, 2018, 43 (2): 464-469.
- [19] PIMENTEL-COELHO P M, RIVEST S. The early contribution of cerebrovascular factors to the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurosci, 2012, 35 (12):1917-1937.
- [20] DING B, LING H W, ZHANG Y, et al. Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: Initial experience [J]. Clin Interv Aging, 2014, 9 (3): 493-500.
- [21] THAL D R, ATTEMS J, EWERS M. Spreading of amyloid, tau, and microvascular pathology in Alzheimer's disease: Findings from neuropathological and neuroimaging studies [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(Suppl 4): S421-429.
- [22] FERRARA N, GERBER H P, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9 (6): 669-676.
- [23] GREENBERG D A, JIN K. VEGF and ALS: The luckiest growth factor? [J]. Trends Mol Med, 2004, 10 (1): 1-3.
- [24] YANG S P, BAE D G, KANG H J, et al. Coaccumulation of vascular endothelial growth factor with beta-amyloid in the brain of patients with Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2004, 25 (3): 283-290.
- [25] YANG S P, KWON B O, GHO Y S, et al, Specific interaction of VEGF165 with beta-amyloid, and its protective effect on beta-amyloid-induced neurotoxicity [J]. J Neurochem, 2005, 93 (1): 118-127.
- [26] 张玲,褚扬,马晓慧,等. 养血清脑颗粒的药理作用研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(5):769-771.
- [27] WANG F, HU Q, CHEN C H, et al. The protective effect of cerebralcare granule; on brain edema, cerebral micro circulatory disturbance, and neuron injury in a focal cerebral ischemia rat model [J]. Microcirculation, 2012, 19(3): 260-272.
- [28] QU Z, ZHANG J, GAO W, et al. Vasorelaxant effects of cerebralcare granule are mediated by NO/cGMP pathway, potassium channel opening and calcium channel blockade in isolated rat thoracic aorta [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155 (1): 572-579.
- [29] 叶海森,陈曦,李韧娇,等. 养血清脑颗粒对认知功能障碍大鼠学习、记忆及GAP-43、PSD-95表达的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(7):1021-1024.
- [30] 吕佩源,台立稳,段瑞生,等. 养血清脑颗粒治疗轻中度血管性认知障碍患者多中心研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(5):405-410.
- [31] 赵瑾,周华东,张涛,等. 养血清脑颗粒治疗老年性痴呆60例临床观察[J]. 重庆医学, 2007, 36(22):2313-2314.

[责任编辑 张丰丰]