

养血清脑颗粒治疗血管性痴呆的系统评价

冯梅, 温万鑫, 卢静敏, 刘少南*

(广东省中医院, 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120)

[摘要] **目的:**系统评价养血清脑颗粒治疗血管性痴呆的疗效及安全性。**方法:**计算机检索主要的中英文医学数据库,全面收集养血清脑颗粒治疗血管性痴呆的临床随机对照试验,根据 Cochrane Handbook 5.1 评价纳入研究的质量,并使用 RevMan 5.3 软件对纳入研究进行 Meta 分析,用漏斗图及 Egger 检验分析发表偏倚,GRADE profiler 3.6.1 软件对证据质量进行评价。**结果:**共纳入 10 项研究,Meta 分析提示养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗相比较,简明精神状态检查量表(MMSE)评分[WMD = 2.12, 95% CI(1.61, 2.63)],长谷川痴呆量表(HDS)评分[WMD = 3.98, 95% CI(3.16, 4.79)],日常生活能力评估量表(ADL)评分[SMD = -0.62, 95% CI(-0.80, -0.44)],差异均有统计学意义。在 MMSE 评分的亚组分析中,养血清脑颗粒为主的治疗措施优于多奈哌齐组、尼莫地平组和脑复康组,且安全性评价尚可,无发表偏倚。GRADE 评价提示证据质量为低级。**结论:**养血清脑颗粒为主的治疗措施治疗血管性痴呆效果优于常规西药治疗。但由于本系统评价纳入研究的方法学质量较低,且例数较少,证据质量级别较低,因此临床医生使用该证据进行临床决策时尚需谨慎。

[关键词] 养血清脑颗粒; 血管性痴呆; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0207-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150207

Systematic Evaluation of Yangxue Qingnao Granule in Treating Vascular Dementia FENG Mei, WEN Wan-xin, LU Jing-min, LIU Shao-nan* (*Guangdong Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China*)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Yangxue Qingnao granule (YQG) in treating vascular dementia (VD). **Method:** A computerized literature retrieval was carried out in main Chinese and English databases to collect randomized controlled trials (RCTs) for YQG in treating VD. The quality of all included trials was evaluated according to the Cochrane Handbook 5.1. RevMan 5.3 software was applied in a Meta-analysis on included studies. Funnel plot and Egger's test were used to analyze the publication bias. The quality of evidences was evaluated by GRADE profiler 3.6.1 software. **Result:** Altogether 10 studies were included. According to the Meta-analysis, compared with the conventional treatment with western medicines, the treatment with YQG showed statistical difference in mini-mental state examination (MMSE) scores [WMD = 2.12, 95% CI (1.61, 2.63)], Hasegawa dementia scale (HDS) scores [WMD = 3.98, 95% CI (3.16, 4.79)] and activity of daily living (ADL) scores [SMD = -0.62, 95% CI (-0.80, -0.44)]. On the basis of the subgroup analysis on MMSE score, the treatment measures based on the YQG group was superior to that of the donepezil group, the nimodipine group and the piracetam group, with higher safety evaluation and no publication bias. The GRADE profile showed a low quality of evidences. **Conclusion:** The treatment measures based on YQG was superior to that of the conventional western medicines. However, clinicians shall sue the evidence cautiously due to the low methodology quality, a small number of studies included and lower evidence grade.

[Key words] Yangxue Qingnao granule; vascular dementia; systematic evaluation; Meta-analysis

[收稿日期] 20150227(016)

[基金项目] 广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合科研专项(2012A032500009)

[第一作者] 冯梅,医学硕士,主治医师,从事中医神经康复研究,Tel:020-39318090,E-mail:5500613@qq.com

[通讯作者] *刘少南,医学硕士,主治医师,从事中医药临床流行病学研究,Tel:020-81887233-35839,E-mail:shaonan819@sina.com

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是一种由于脑血管疾病导致脑组织缺血、坏死后出现的认知功能损害的临床综合征,被认为是仅次于阿尔茨海默病 (AD) 的最常见的痴呆类型^[1]。近年来脑血管疾病的发病率有逐年增高的趋势,血管性痴呆已严重地危害着中老年人的身心健康和生存质量,成为全社会较为关注的疾病。

西医治疗 VD 的药物包括胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂以及控制各种血管性危险因素 (例如控制血压、抗血小板聚集、控制血糖、调节血脂等) 的药物^[2],但迄今为止,现代医学对 VD 的治疗仍缺乏肯定有效的药物。中医药具有独特的理论体系和实践经验,近年来中医药防治 VD 的研究也越来越受到人们的关注,而作为中成药的养血清脑颗粒在治疗 VD 的临床研究也越来越多,然而养血清脑颗粒治疗 VD 的临床有效性和安全性仍缺乏客观、系统的评价。为此,笔者按 Cochrane 系统评价方法,对养血清脑颗粒治疗 VD 的临床有效性和安全性进行了系统评价,以期临床决策提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 研究类型:随机临床对照试验 (RCT), 无论是否使用盲法;研究对象:明确指出为血管性痴呆的病人,年龄、性别不限;干预措施:治疗组干预措施为养血清脑颗粒口服或养血清脑颗粒联合其他治疗措施,对照组干预措施为常规西药治疗,疗程、剂量不限;结局指标包括简明精神状态检查量表 (MMSE), 长谷川痴呆量表 (HDS), 日常生活能力评估量表 (ADL) 和治疗后的不良反应发生情况。

1.1.2 排除标准 研究对象为其他类型的痴呆及认知功能障碍性疾病;重复发表或无法获取全文且联系作者未得到回复的研究。

1.2 文献检索和资料收集 计算机检索 PubMed (1966 ~), Cochrane Library (2014 年 10 月第 4 期), EMBASE (1966 ~), www.clinicaltrials.gov 以及中国生物医学文献数据库 (CBM) (1978 ~), 中国知网 (CNKI) (1979.1 ~), 维普中文生物医学期刊数据库 (CMJD) (1989 ~) 以及万方医学网数据库 (1994 ~), 检索时间截至 2014 年 12 月 4 日。

检索词的确立:中文检索词包括,养血清脑颗粒、血管性痴呆、卒中后痴呆、多发梗死性痴呆、小血管性痴呆、战略部位梗死性痴呆、低灌注性痴呆、出血性痴呆、伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病。英文检索词包括: Yangxue Qingnao Granule or Yangxue Qingnao Grain, Vascular dementia, VD, poststroke dementia, multi-infarct dementia, MID, small-vessel dementia, strategic infarct dementia, hypoperfusion dementia, hemorrhagic dementia, CADASIL。

1.3 研究质量评价和资料提取 由至少 2 名评价员 (冯梅和温万鑫) 按照预先确立的检索词及纳入和排除标准,独立检索文献并提取资料,不一致处讨论或第三者 (刘少南) 仲裁解决。根据 Cochrane handbook 5.1 推荐的质量评价方法,使用偏倚风险评估工具 (Risk of bias tool) 对纳入的研究进行

方法学质量评价。评价内容包括:随机序列的产生、随机分配隐藏、受试者及研究人员盲法的实施、结局评价者盲法的实施、结果数据的完整性、选择性结局报告、其他偏倚共 7 个方面。

1.4 统计方法和分析 资料分析采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料分析采用相对危险度 (RR), 计量资料分析采用加权均数差 (WMD) 或标准化均数差 (SMD), 各效应量以 95% 可信区间 (95% CI) 表示。各纳入研究结果的异质性采用 Q 检验,若纳入研究无统计学异质性 ($P > 0.1$, $I^2 < 50%$) 时,采用固定效应模型进行分析,当试验结果存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50%$) 时,则选用随机效应模型分析。研究数量 ≥ 9 个时用漏斗图分析,以明确是否存在发表偏倚,如漏斗图不明显时可用 Stata 软件中的 Egger 检验进行进一步确定。

2 结果

2.1 纳入研究的特点 根据检索策略,共得到 106 篇文献,最终纳入 10 篇文献,利用 Revman 5.3 软件绘制流程图,见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入研究的基本特征见表 1。

2.2.1 研究类型和研究对象 最后纳入的 10 篇文献均采用平行随机对照设计,在中国大陆进行,无临床多中心协作研究,共纳入患者 726 例,所有患者均来自门诊或住院部。10 项研究中 4 篇文献^[5-7,11] 明确提到 VD 的诊断符合美国《精神疾病诊断与统计手册》修订第 IV 版 (DSM-IV) 的标准,3 篇文献^[4,8,10] 提到 VD 的诊断符合全国第 4 届脑血管疾病学术会议通过的各类脑血管疾病诊断要点中脑血管性痴呆标准,2 篇文章^[9,12] 提到的 VD 诊断标准为引用其他文献,1 篇文章^[3] 未明确提及 VD 诊断标准的来源。

2.2.2 纳入研究的方法学质量 10 项试验研究中有一项研究描述了随机方法为采用随机数字表法^[7],其余的均只提及随机分组字眼,没有具体描述随机方法;所有试验的分配隐藏方法均不清楚。所有试验均没有采用盲法;10 项试验均未提及脱落病例或随访观察;1 项试验^[5] 没有在方法部分对研究的结局指标进行描述,不能判断是否存在选择性结局报告;2 项试验^[3,10] 在统计方法的描述上存在错误,故在 other bias 中评为高风险。1 个试验^[3] 仅简单描述基线情况,其余 9 个试验均进行了基线可比性分析,提示两组基线比较无统计学差异。偏倚风险评估结果详见图 2。

2.3 系统评价及 Meta 分析结果 10 项试验中有 1 项试验^[4] 是以 HDS 的平均分数改善确定的总有效率作为疗效指标,无相关具体分数,结果提示养血清脑颗粒为主的治疗组疗效优于对照组。其余 9 项试验均有纳入研究量表治疗前后的具体分数,因此对此 9 项试验的共同的结局指标进行 Meta 分析,并且根据不同的常规西药对照下的 MMSE 分数进行亚组分析。

2.3.1 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗相比较 其中 MMSE 为结局指标共纳入 9 个试验^[3,5-12],异质性

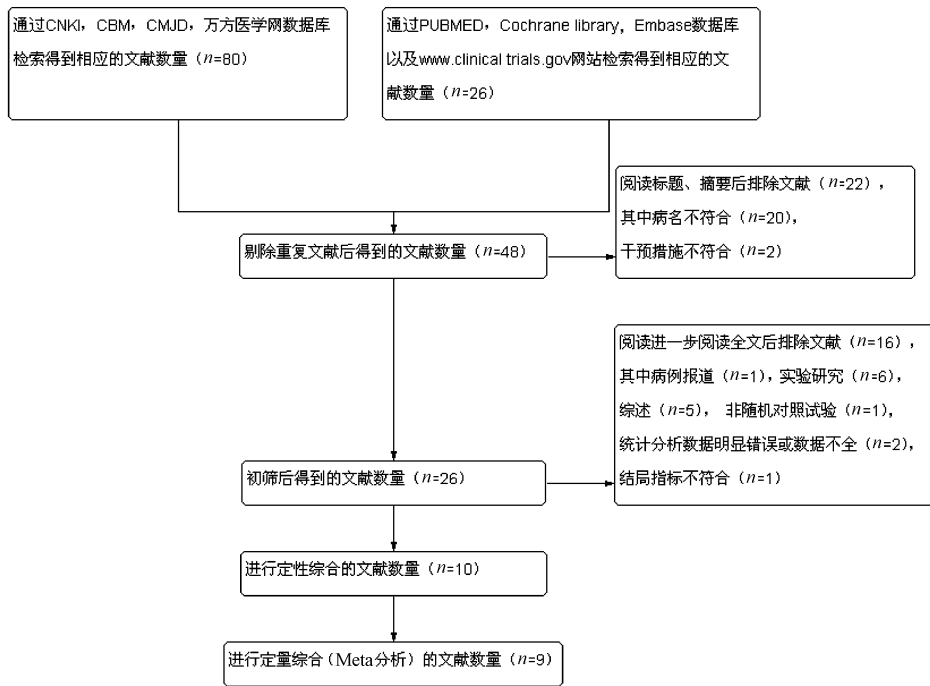


图 1 文献检索和筛选流程

Fig.1 Literature retrieval selection process

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	例数		年龄/岁		疗程 /d	干预措施		MMSE 基线/分		HDS 基线/分		ADL 基线/分	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
胡玮 2014 ^[3]	50	50	-	-	84	养血清脑颗粒 + 多奈哌齐	多奈哌齐	21.33 ± 4.16	21.17 ± 4.26	-	-	38.66 ± 6.37	38.17 ± 6.44
邹家龙 2012 ^[4]	50	50	68.1	71.2	45	养血清脑颗粒 + 参麦注射液 + 基础治疗	基础治疗	-	-	-	-	-	-
王国华 2012 ^[5]	24	24	65 ± 6.8	64 ± 7.2	60	养血清脑颗粒	脑复康	19.27 ± 2.45	19.12 ± 1.34	15.86 ± 5.53	15.92 ± 4.89	-	-
沈玉梅 2012 ^[6]	25	25	68.1 ± 15.3	64.7 ± 13.3	60	养血清脑颗粒 + 常规治疗	脑复康 + 常规治疗	18.2 ± 3.1	19.4 ± 2.5	-	-	30.2 ± 8.7	33.5 ± 9.0
姚军强 2011 ^[7]	24	24	69.7 ± 4.72	70.9 ± 5.63	84	养血清脑颗粒	尼莫地平	14.92 ± 4.73	15.34 ± 3.98	17.23 ± 2.62	17.63 ± 2.54	49.26 ± 6.18	48.53 ± 5.88
邢付强 2011 ^[8]	35	35	64 ± 8	63 ± 6	30	养血清脑颗粒 + 尼莫地平	尼莫地平	18 ± 4	17 ± 4	17.3 ± 3.4	16.6 ± 2.8	37 ± 6	35 ± 6
许东梅 2009 ^[9]	60	60	67.3	66.1	90	养血清脑颗粒	脑复康	17.46 ± 4.31	17.61 ± 4.42	16.31 ± 3.53	16.55 ± 3.82	35.78 ± 7.33	35.15 ± 7.26
孟繁焯 2009 ^[10]	35	35	64.1 ± 7.6	62.8 ± 5.8	30	养血清脑颗粒 + 针刺治疗	尼莫地平	12.67 ± 8.36	12.54 ± 9.21	14.40 ± 4.10	14.7 ± 4.34	37.93 ± 9.20	39.49 ± 8.82
武红斌 2007 ^[11]	30	30	69 ± 5.7	68 ± 6.1	60	养血清脑颗粒	脑复康	23.41 ± 4.21	21.58 ± 3.98	-	-	35.76 ± 6.89	35.05 ± 7.76
梁兴伦 2007 ^[12]	30	30	-	-	90	养血清脑颗粒 + 多奈哌齐	多奈哌齐	19.1 ± 2.5	18.9 ± 2.4	-	-	-	-

注：“-”。未提及；MMSE. 简明精神状态检查量表；HDS. 长谷川痴呆量表；ADL. 日常生活能力评估量表。

检验提示 $P = 0.21, I^2 = 27%$, 采用固定效应模型进行统计分析, 结果显示试验组和对照组差异有统计学意义 [WMD = 2.12, 95% CI(1.61, 2.63)], 见图 3。

2.3.2 根据不同的常规西药对照下 MMSE 分数进行亚组分析 结果提示养血清脑颗粒为主的治疗措施优于多奈哌齐组、尼莫地平组和脑复康组, 见表 2。

2.4 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗相比较 (HDS 为结局指标) 共纳入 5 个试验^[5,7-10], 异质性检验提

示 $P = 0.18, I^2 = 36%$, 采用固定效应模型进行统计分析, 结果显示试验组和对照组差异有统计学意义 [WMD = 3.98, 95% CI(3.16, 4.79)], 见图 4。

2.5 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗相比较 (ADL 为结局指标) 共纳入 7 个试验^[3,6-11]。由于不同的专家或协作组织编制了多个 ADL 量表^[2], 而此 7 项研究均未明确指出研究中所使用的 ADL 的具体来源和类型, 所以选用 SMD 作为效应指标。异质性检验提示 $P = 0.86, I^2 =$

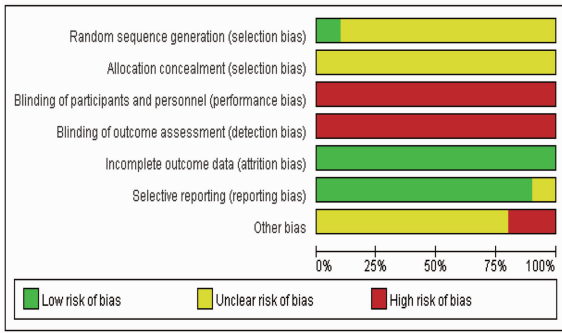


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

Fig. 2 Evaluation for bias risk of included studies

0%, 采用固定效应模型进行统计分析, 结果显示试验组和对照组 SMD 差异有统计学意义 [SMD = -0.62, 95% CI

(-0.80, -0.44)], 提示养血清脑颗粒为主的治疗措施使治疗组患者的 ADL 评分降低, 生活自理能力增强, 结果优于常规西药治疗的对照组, 见图 5。

2.6 安全性分析 纳入文献中有 8 项研究未报道是否出现不良反应, 2 项研究对此进行了描述, 其中 1 项研究^[7] 报道 48 例患者在治疗后未见明显毒副作用, 血常规及肝肾功能复查未见异常; 另 1 项研究^[12] 中报道 60 例患者中有 3 例出现恶心、呕吐及腹泻等消化道症状, 2 例有肌肉抽搐, 经调整服药方法(进餐同时服药)后症状消失, 服药前后所有患者生命体征平稳, 血、尿常规及生生化检查在治疗前后均无显著异常。但该研究未明确告知出现不良反应的患者在治疗组和对照组中的分布情况, 且未对不良反应的因果关系进行判断。

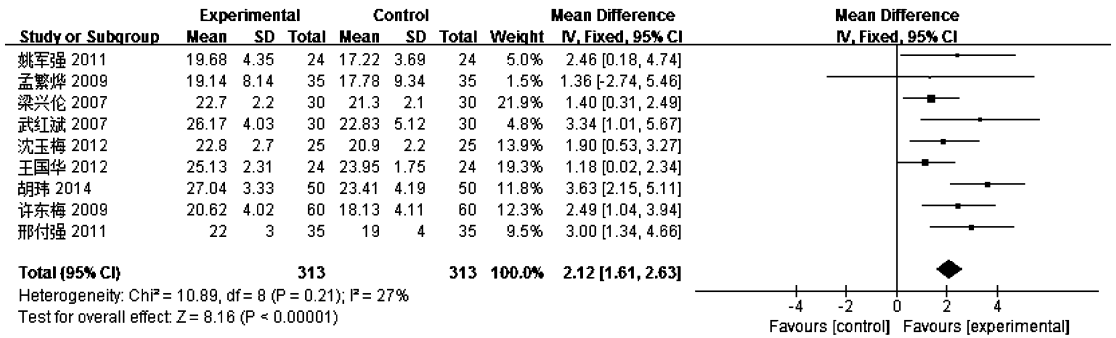


图 3 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗血管性痴呆 MMSE 比较的 Meta 分析 (不分亚组)

Fig. 3 Meta-analysis on comparison between treatment measures based on YQG and conventional treatment with western medicines in treating vascular dementia MMSE (without subgroup)

表 2 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗血管性痴呆 MMSE 比较的 Meta 分析 (分亚组)

Table 2 Meta-analysis on comparison between treatment measures based on YQG and conventional treatment with western medicines in treating vascular dementia MMSE (by subgroup)

干预措施	纳入研究数	患者/例	统计学异质性	效应模型	结果
养血清脑颗粒 VS 多奈哌齐	2 ^[3,12]	160	P = 0.02, I ² = 82%	随机	WMD = 2.46, 95% CI(0.27, 4.64), P < 0.000 01
养血清脑颗粒 VS 尼莫地平	3 ^[7,8,10]	188	P = 0.75, I ² = 0%	固定	WMD = 2.67, 95% CI(1.40, 3.95), P < 0.000 1
养血清脑颗粒 VS 脑复康	4 ^[5-6,9,11]	278	P = 0.31, I ² = 16%	固定	WMD = 1.90, 95% CI(1.19, 2.62), P < 0.0000 1

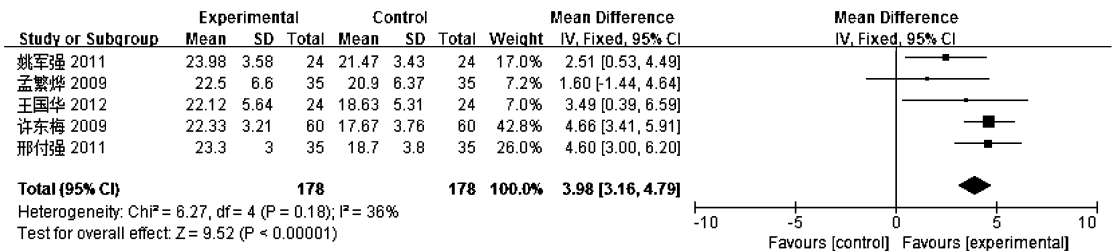


图 4 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗血管性痴呆 HDS 比较的 Meta 分析

Fig. 4 Meta analysis on comparison between treatment measures based on YQG and conventional treatment with western medicines in treating vascular dementia HDS

2.7 发表偏倚 以 MMSE 为结局指标进行比较作漏斗图,

图形显示左右略不对称, 故利用 Stata 软件行 Egger 检验, 结

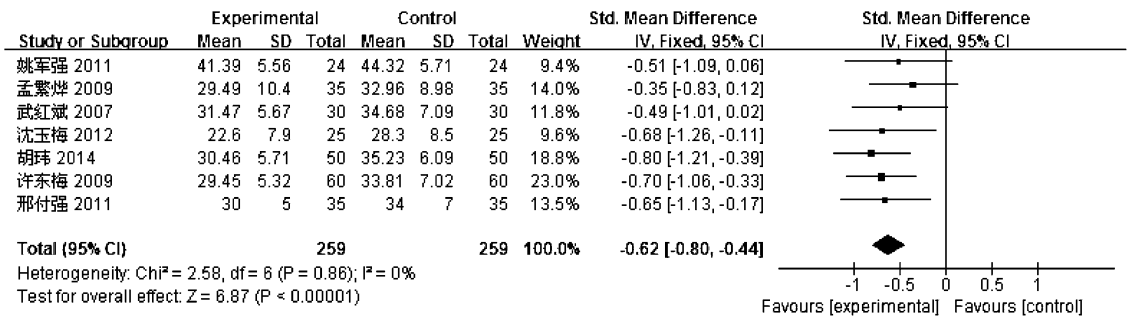


图 5 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗血管性痴呆 ADL 比较的 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis on comparison between treatment measures based on YQG and conventional treatment with western medicines in treating vascular dementia ADL

果提示 $P = 0.269$, 95% 可信区间 $[-1.40, 4.30]$, 提示无发表偏倚, 见图 6。

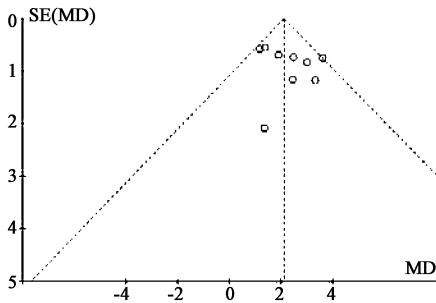


图 6 发表偏倚的漏斗分析

Fig. 6 Funnel plot analysis on publication bias

2.8 证据质量评价 运用 GRADEprofiler 3.6.1 版本对上述养血清脑颗粒治疗 VD 的 Meta 分析结果进行证据质量评价。由于本系统评价纳入的均为 RCT 研究, 在 GRADE 证据质量评价中 RCT 被预先设定为最高证据等级, 然后根据 5 个因素考虑是否降低其证据质量。结果提示: 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药比较治疗 VD 的结局指标证据分级中, 各指标证据质量评价为低级, 见表 3。

表 3 养血清脑颗粒为主的治疗措施与常规西药治疗血管性痴呆 GRADE 评价

Table 3 Evaluation for comparison between treatment measures based on YQG and conventional treatment with western medicines in treating vascular dementia GRADE

结局指标	病人数 (研究个数)	WMD/SMD (95% CI)	间接性
MMSE 评分	626 (9)	2.12 [1.61, 2.63]	严重 ^b
HDS 评分	356 (5)	3.98 [3.16, 4.79]	严重 ^b
ADL 评分	518 (7)	-0.62 [-0.80, -0.44]	严重 ^c

注: a. 纳入研究的随机、盲法均存在偏倚风险, 考虑降一级; b. 纳入研究的干预措施不完全一致, 考虑降级; c. 纳入研究的干预措施不完全一致, 且 ADL 版本来源不明确, 考虑降一级; 偏倚风险均为“严重”; 不一致性、不精确性、发表偏倚均为“无”。

3 讨论

养血清脑颗粒以中医经典名方四物汤加减, 主要含有当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛等中药^[13], 具有养血平肝、活血通络的功效。有基础研究表明, 养血清脑颗粒具有调节胆碱能系统, 使乙酰胆碱转移酶活性升高的作用^[14], 能明显改善慢性脑缺血的 Wistar 大鼠模型的局部脑血流情况, 提高学习记忆能力, 改善认知障碍^[15]。梁迎春等^[16]通过 Morris 水迷宫实验、TUNEL 法检测海马 CA1 区细胞凋亡以及蛋白印迹法观察大鼠海马区 p38MAPK 磷酸化变化, 观察养血清脑颗粒对 VD 大鼠模型的影响, 发现养血清脑颗粒能显著改善 VD 大鼠的学习记忆能力, 同时抑制海马区细胞凋亡, 其机制可能是通过抑制 p38MAPK 通路而实现的。正是由于养血清脑颗粒有上述的可能作用机制, 目前已有研究人员把它应用于临床上 VD 病人的治疗当中。

本系统评价共纳入 10 个研究, 共纳入 VD 患者 726 例, 但其研究质量普遍较低, 缺乏大样本多中心研究。在诊断标准方面, 关于 VD 的诊断在国际上早已有广泛使用的诊断标准, 如 DSM-IV, DSM-IV-TR, NINDS-AIREN 以及 ICD-10 等^[17], 而该系统评价中仅 4 个研究^[5-7, 11]使用了 DSM-IV 标准; 同时由于 ADL 存在众多的版本, 测量的条目和总分均有差异, 而本系统评价纳入的研究对于引用的 ADL 量表的来源均未明确的标注, 这些提示我们为了更好地推广中医药的研究成果, 在以后的临床研究设计时, 应尽量使用国际通用的诊断标准及规范的结局指标测量工具。

另外, 本研究结果提示养血清脑颗粒为主的治疗措施对于改善 VD 患者的 MMSE, HDS, ADL 评分方面, 均优于常规西药治疗组, 提示养血清脑颗粒对于提高 VD 患者的认知功能和日常生活能力方面有一定的效果。同时在以多奈哌齐、尼莫地平、脑复康为亚组的 Meta 分析中, 仍提示养血清脑颗粒为主要治疗措施的治疗组对于提高该类病人的 MMSE 评分方面, 优于此 3 种药物。而上述 3 种药物分别为胆碱酯酶抑制剂、钙离子通道拮抗剂以及脑代谢赋活剂, 为西医治疗血管性痴呆的较常用药物。但值得注意的是, 在多奈哌齐为对照药物的亚组分析中, $I^2 = 82\%$, 提示纳入研究的异质性较高, 分析其原因, 考虑来源于两组患者的临床异质性可能

性大,因为其中一项研究^[12]的纳入病人为高龄重听的患者,因此笔者推断可能该类患者对量表条目的理解方面与无听力障碍的VD患者存在不同;同时两个研究对于纳入病人的性别、年龄组成均未进行相关描述,故也存在临床异质性的可能。

本研究的不足之处:①纳入研究的均来自中国,且纳入的研究数量较少,方法学设计质量偏低,故结论的外推性较差;②未能获取灰色文献(包括会议记录、增刊、未发表文献和其他非传统文献来源的证据),从而会遗漏其他阴性结果的研究而产生发表偏倚;③纳入研究的诊断标准、疗程、干预措施仍存在一定的差异,且安全性报道的不完整等均可能会对研究结果带来影响。

尽管本系统评价显示养血清脑颗粒为主的治疗措施对血管性痴呆有较好的临床疗效及安全性,但由于纳入文献研究质量偏低,且GRADE评价该证据质量为低级,因此临床医生使用该证据进行临床决策时尚需谨慎,建议在今后的养血清脑颗粒治疗VD的临床研究中,应开展更多的设计合理、执行严格、大样本、多中心且随访时间足够长的随机双盲对照试验以进一步评价其有效性及安全性。

[参考文献]

[1] Baskys A, Hou A C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives [J]. Clin Interv Aging, 2007, 2(3): 327-330.

[2] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 36, 134.

[3] 胡玮, 王建林. 养血清脑颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效分析[J]. 医学信息, 2014, 27(3): 190-191.

[4] 邹家龙, 宋荣军, 陈康. 参麦注射液联合养血清脑颗粒治疗血管性痴呆100例疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(6): 87-88.

[5] 王国华, 陈治林. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆48例[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(16): 9-11.

[6] 沈玉梅. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆临床评价[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(12): 1482-1483.

[7] 姚军强. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆48例[J]. 中医研究, 2011, 24(4): 47-49.

[8] 邢付强. 养血清脑颗粒联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(7): 123-124.

[9] 许东梅, 张燕柳, 马新乔. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆60例疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(19): 64-66.

[10] 孟繁焯. 针刺配合养血清脑颗粒治疗血管性痴呆临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(23): 76-77.

[11] 武红斌, 许海宁, 贺会刚. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆病人临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(11): 1069-1070.

[12] 梁兴伦, 史冬云, 袁爱梅, 等. 改进型MMSE量表评估盐酸多奈哌齐治疗高龄重听血管性痴呆患者的应用[J]. 中国老年保健医学, 2007, 5(6): 50-52.

[13] 刘芳, 杨琦, 王根发, 等. 养血清脑颗粒治疗老年高血压患者合并轻度血管性认知障碍的疗效观察[J]. 世界中医药, 2010, 5(3): 160-161.

[14] 李薇, 陈怡杰, 赵幸娟, 等. 养血清脑颗粒对大脑缺血再灌注损伤认知功能改善作用分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(17): 75-78.

[15] 凌霜, 康立源, 胡利民, 等. 养血清脑颗粒对慢性脑缺血大鼠脑血流量及认知功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 497-500.

[16] 梁迎春, 杨海燕, 赵林, 等. p38 MAPK参与血管性痴呆大鼠海马细胞凋亡机制研究及养血清脑颗粒的保护作用[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(6): 98-101.

[17] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 20.

[责任编辑 邹晓翠]