

天智颗粒联合盐酸多奈哌齐片 对轻中度肝阳上亢证血管性痴呆的临床分析

刘雪辉^{1,2*}, 曹平², 钟文^{1,2}, 伍文彬², 袁野²

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] **目的:**通过核磁共振波谱技术探讨天智颗粒联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度肝阳上亢型血管性痴呆的有效性和作用机制。**方法:**80 例轻中度血管性痴呆肝阳上亢证患者,随机按数字表法分成治疗组和对照组各 40 例,对照组口服盐酸多奈哌齐片,5 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服天智颗粒,5 g/次,3 次/d,两组疗程均为 90 d。观察简易精神状态量表(MMSE),日常生活活动力量表(ADL),肝阳上亢证量表(GYSK)的评分变化,采用磁共振成像设备(GE Signa EXCITE 3.0 T)进行检查,多体素氢质子核磁共振波谱分析(1H-MRS)采用 PRESS 序列。观察左侧额叶及海马区代谢物 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr),胆碱(Cho)/肌酸(Cr)比值变化。**结果:**两组患者痴呆程度,MMSE,ADL 和 GYSK 评分治疗前均无显著性差异;两组患者治疗 90 d 后与治疗前比较 MMSE,ADL 量表评分改善均有不同程度提高($P < 0.05$);对照组治疗 90 d 后 GYSK 量表评分比治疗前有所降低,但差异无统计学意义;治疗组治疗 90 d 后 GYSK 量表评分比治疗前明显降低,并低于治疗 90 d 后的对照组,差异更为显著($P < 0.05$);左侧额叶及海马区 Cho/Cr,NAA/Cr 比较,两组治疗 90 d 后左侧额叶及海马区 Cho/Cr 明显下降,左侧额叶及海马区 NAA/Cr 明显升高($P < 0.05$);治疗组治疗 90 d 后与对照组比较,左侧额叶及海马区 NAA/Cr 高于对照组,有显著性差异($P < 0.05$);左侧额叶及海马区 Cho/Cr 降低低于对照组,但无统计学意义。**结论:**天智颗粒联合盐酸多奈哌齐片治疗 VD 效果优于单用盐酸多奈哌齐片,其作用机制可能与促进神经元修复、抑制其胶质细胞增生及调控神经细胞膜磷脂代谢有关。

[关键词] 天智颗粒; 血管性痴呆; 核磁共振波谱

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0177-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070177

Clinical Analysis of Tianzhi Granules Combined with Donepezil Hydrochloride on Mild-to-Moderate Vascular Dementia with Hyperactivity of Liver Yang Syndrome

LIU Xue-hui^{1,2*}, CAO Ping², ZHONG Wen^{1,2}, WU Wen-bin², YUAN Ye²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy and mechanism of Tianzhi granules combined with donepezil for mild-to-moderate vascular dementia patients with liver-yang excessive syndromes by using the nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum. **Method:** A total of 80 mild-to-moderate vascular dementia patients with liver-yang excessive syndrome were randomly divided into 2 groups according to random number table: treatment group and control group, with 40 patients in each group. Patients in control group were given with donepezil orally (5 mg/time, 1 time/d); Patients in treatment group were also given with Tianzhi granules orally (3 times/d, 5 g/time) based on the treatment of control group. Treatment course was 90 days in both groups. Mini-Mental State Examination Scale (MMSE), Activity of Daily Living Scale (ADL) and Gan Yang Shang Kang Scale (GYSK) were evaluated before and after intervention. Multivoxel 1H-MRS examinations were performed with

[收稿日期] 20150819(207)

[基金项目] 成都市科技计划项目(12DXYB307JH)

[通讯作者] *刘雪辉,在读博士,从事中医内科学的研究,Tel:13398183323,E-mail:aann999@sina.com

PRESS sequence and GE Signa EXCITE 3.0 T Magnetic Resonance Imaging system was used in the examination. The changes of N-acetyl-aspartic acid/creatinine (NAA/Cr), choline/creatinine (Cho/Cr) ratios at left frontal lobe and hippocampus were observed as well. **Result:** Before treatment, no significant difference was observed in dementia degree, MMSE, ADL score and GYSK score between two groups. After 90 days of treatment, both groups had improvement in MMSE and ADL scores ($P < 0.05$). GYSK score was decreased in control group, however the difference was not statistically significant. GYSK score was decreased significantly in treatment group, and it was lower than that of control group, with more significant difference ($P < 0.05$). After 90 days of treatment, Cho/Cr ratio in the left frontal lobe and hippocampus was significantly decreased in both groups, while the NAA/Cr ratio was significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After 90 days of treatment, the NAA/Cr ratio of left frontal lobe and hippocampus in treatment group was higher than that of control group with statistical significance ($P < 0.05$), and the Cho/Cr ratio in treatment group was lower than that of control group without statistical significance. **Conclusion:** The efficacy of Tianzhi granules combined with donepezil therapy was superior than that of donepezil alone, and the mechanism may be associated with promotion of neuron repair, inhibition of gliocyte proliferation and regulation of phospholipid metabolism of nerve cell membrane.

[Key words] Tianzhi granule; vascular dementia; magnetic resonance spectrum

血管性痴呆 (VD) 是由脑血管病变 (缺血性、出血性、急慢性缺氧性脑血管病等) 引起的持续性脑组织损伤而导致的全面认知功能障碍, 以语言、记忆、情感、人格、视空间技能、计算力、抽象判断力等为特征的认知功能损害临床综合征, 阿尔茨海默氏病 (AD) 和 VD 是中国老年痴呆最主要的两种类型, 分别占 54.3% 和 25.5%, VD 发病率随年龄增加而上升^[1-2]。

治疗 VD 的药物是目前国内外研究的热点, 涌现大量新药, 但纵观西药临床治疗结果, 至今尚无突破性进展。VD 在中医学中可归于“善忘”、“健忘”、“呆证”等范畴, 本病以肝阳上亢证为主, 前期临床试验已证实天智颗粒在治疗肝阳上亢证型认知功能下降、记忆力减退等临床疗效确切, 但其作用机制尚不明确^[3]。本课题通过随机对照观察单用盐酸多奈哌齐片或天智颗粒联合盐酸多奈哌齐片干预治疗

肝阳上亢证型轻中度 VD, 观察简易精神状态量表 (MMSE), 日常生活活动能力表 (ADL), 肝阳上亢证量表 (GYSK) 评分变化评估其治疗 VD 的临床疗效, 观察其磁共振波谱的变化特点探索其治疗 VD 可能的机制, 为使用天智颗粒预防和治疗 VD 提供理论依据, 对临床工作具有重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80 例来自成都中医药大学附属医院 2013 年 4 月—2014 年 10 月老年病科门诊及住院患者, 采取随机按数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。两组患者在性别、年龄、病程、痴呆程度, MMSE, ADL 及 GYSK 评分等各方面相比具有可比性, 差别无统计学意义, 见表 1。治疗过程中两组患者依从性好, 坚持用药 >95%。治疗组无脱落病例, 对照组有 1 例患者短期停药, 剔除该病例, 其相关表格应保留备查, 不作疗效统计分析。

表 1 两组患者性别、年龄、病程、痴呆程度、治疗前 MMSE, ADL 和 GYSK 积分 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 1 Comparison of gender, age, disease course, dementia degree, MMSE, ADL, GYSK scales before treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	男/女	年龄/岁	病程/年	痴呆程度/轻/中	MMSE/分	ADL/分	GYSK/分
治疗	22/18	66.47 ± 6.51	1.75 ± 0.46	12/28	18.36 ± 2.56	35.62 ± 5.36	18.62 ± 3.36
对照	21/19	64.11 ± 7.96	1.81 ± 0.51	13/27	17.98 ± 2.63	34.14 ± 5.98	19.14 ± 3.98

1.2 诊断标准 依据美国国立神经疾病与脑卒中研究国际协会 (NINDS-AIREN) 1993 年制定的 VD 诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 ①缺血指数量表 (Hachinski 缺血量表) 评分 ≥ 7 分 (区分 VD 和 AD, 评分 ≥ 7 分为

VD, 5~6 分为混合性痴呆, ≤ 4 分为 AD)。②根据 1993 年 Morris 修订临床痴呆分级表 (CDR) 标准, 选择轻度 (CDR = 1.0), 中度 (CDR = 2.0), 且小学以上文化程度。③汉密尔顿抑郁量表 (HAM-D) ≤ 17 分 (排除外抑郁症)。④参照血管性痴呆辨证量表

(SDSVD)标准肝阳上亢证诊断标准,以下简称肝阳上亢证(GYSK)量表评分,GYSK 评分 ≥ 7 分^[3]。
⑤年龄 55 ~ 80 岁。⑥有脑卒中史,且卒中前无认知功能改变。⑦患者为右利手。⑧家属及患者本人自愿并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①患有帕金森病、精神分裂症、癫痫、脑外伤等;②患有其他系统严重疾病,如心肝肾呼吸功能障碍、血糖、血压控制不佳、恶性肿瘤等;③药物、乙醇及其他原因导致认知功能低下者;④近 30 d 内使用过针对痴呆的药物治疗者;⑤同时有服用其他中药制剂者;⑥药物过敏者;⑦有行核磁共振成像(MRI)检查禁忌者。

1.5 治疗方法 两组均按《中国痴呆诊疗指南》^[5]进行相同的基础治疗,即危险因素的防治(包括调控血压、血糖、血脂、抗血小板聚集)、康复治疗及脑部保健合理用脑等。

对照组采用盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 H20050978],口服,5 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服天智颗粒(河南省宛西制药股份有限公司,国药准字 Z20040041),5 g/次,3 次/d。两组疗程均为 90 d。

1.6 观察指标 ①一般指标及安全性指标观察,治疗期间每周观察患者生命体征、临床症状;每 30 d 检测血、尿、便常规,肝肾功能、凝血功能、心电图;治疗前及治疗 90 d 后行头颅 MRI 检查。②疗效性评价指标,评估两组患者治疗前后 MMSE,ADL 评分。③中医证候指标,GYSK 的评分变化,GYSK 量表内容包括,情绪(急躁、烦躁不安、烦躁易怒),颜面潮红、眩晕,耳鸣、失眠,口苦、目干、目胀,肢体、舌脉等中医证候症状观察记录。④多体素 1H-MRS 检测,选用磁共振成像设备(GE Signa EXCITE 3.0T),所有被检查患者都先按常规做颅脑 3D-PL-LOC 成像,轴位 T1FLAIR, T2WI, T2FLAIR 序列,并在轴位 T2WI(T2FLAIR)图像上行 1H-MRS 扫描定位;正常人大脑存在偏侧优势现象,选择入组对象均为右利手,左脑为优势半球,额叶、海马与认知功能关系密切,故感兴趣区(VOI)定为左侧额叶及海马;MRS 选择使用点分辨波谱分析(PRESS)序列,多体素成像,在 T2WI(T2FLAIR)上定位,根据感兴趣区的特征进行层面扫描,波谱检查 VOI 区脑组织,每个体素大小 10 mm \times 10 mm \times 15 mm。PRESS 序列:TR = 1 500 ms,TE = 135 ms,成像时间 228 s。MRS 检测 N-乙酰天冬氨酸(NAA),胆碱(Cho),肌酸(Cr)等代谢物质的含量,因 Cr 在正常生理情况下代谢含量

相对稳定,其不会随病理变化而变化,临床上通常作为参考值,对代谢信号强度进行标准化;计算机自动计算 NAA/Cr 和 Cho/Cr。VOI 定位选择及数据计算均为同一名影像科医生操作。

1.7 疗效评定标准 ①认知功能(MMSE 积分)改善疗效,临床基本控制:疗效指数 $\geq 85\%$;显著进步:疗效指数 $\geq 50\%$, $< 85\%$;进步:疗效指数 $\geq 20\%$, $< 50\%$;无变化:疗效指数 $< 20\%$;恶化:疗效指数 $> -20\%$ ^[6]。②社会/行为能力(ADL 积分)改善疗效,临床基本控制:疗效指数 $\geq 85\%$;显著进步:疗效指数 $\geq 50\%$, $< 85\%$;进步:疗效指数 $\geq 20\%$, $< 50\%$;无变化:疗效指数 $< 20\%$;恶化:疗效指数 $> -20\%$ ^[6]。③中医证候疗效指标判断,采用肝阳上亢证量表(GYSK),评价证候疗效标准,临床控制:证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:证候积分减少 $\geq 70\%$ 和 $< 95\%$;有效:证候积分减少 $\geq 30\%$ 和 $< 70\%$;无效:证候积分减少 $< 30\%$ 。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗后积分} - \text{治疗前积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.8 统计学方法 数据应用 SPSS 19.0 软件包处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗 90 d 后 MMSE,ADL,GYSK 量表评分比较 两组治疗 90 d 后与治疗前比较,MMSE,ADL 量表评分改善均有不同程度提高($P < 0.05$);对照组治疗 90 d 后 GYSK 量表评分比治疗前有所降低,但差异无统计学意义;治疗组治疗 90 d 后 GYSK 量表评分比治疗前明显降低,并低于治疗 90 d 后的对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗 90 d 后 MMSE,ADL,GYSK 量评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

Table 2 Comparison of MMSE,ADL and GYSK scores between two groups after 90 days of treatment ($\bar{x} \pm s$) score

组别	时间	例数	MMSE	ADL	GYSK
对照	治疗前	40	17.98 \pm 2.63	34.14 \pm 3.98	19.14 \pm 3.98
	疗后 90 d	39	21.57 \pm 3.01 ¹⁾	39.56 \pm 3.64 ¹⁾	16.67 \pm 2.68
治疗	治疗前	40	18.36 \pm 2.56	35.62 \pm 5.36	18.92 \pm 3.36
	疗后 90 d	40	24.68 \pm 3.14 ^{1,2)}	42.49 \pm 3.24 ^{1,2)}	9.23 \pm 2.16 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

2.2 两组患者临床认知功能 MMSE 疗效比较 治疗后治疗组临床 MMSE 总有效率为 85%,对照组总有效率为 71.79%,治疗组优于对照组,比较差异有

统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者临床认知功能 MMSE 疗效比较

Table 3 Comparison of efficacy in clinical cognitive function MMSE between two groups

组别	例数	基本控制 /例	显著进步 /例	进步 /例	无变化 /例	恶化 /例	总有效率 /%
治疗	40	7	18	9	6	0	85.00 ¹⁾
对照	39	3	10	15	10	1	71.79

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.3 两组患者社会行为能力 ADL 改善比较 治疗后治疗组 ADL 临床总有效率为 87.5%, 对照组总有效率为 76.92%, 组间比较治疗组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者社会行为能力 ADL 改善比较

Table 4 Comparison of efficacy in activity of daily living ADL between two groups

组别	例数	基本控制 /例	显著进步 /例	进步 /例	无变化 /例	恶化 /例	总有效率 /%
治疗	40	5	20	10	5	0	87.50 ¹⁾
对照	39	2	12	16	9	0	76.92

2.4 两组患者临床中医证候 GYSK 疗效改善比较 治疗后治疗组 GYSK 临床总有效率为 82.5%, 对照组 GYSK 临床总有效率为 53.84%, 治疗组总有效率明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者临床中医证候 GYSK 疗效改善比较

Table 5 Comparison of efficacy in clinical TCM syndrome GYSK between two groups

组别	例数	基本控制 /例	显著进步 /例	进步 /例	无变化 /例	恶化 /例	总有效率 /%
治疗	40	4	12	17	7	0	82.50 ¹⁾
对照	39	0	2	19	18	0	53.84

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组患者治疗前后磁共振波谱比较 两组患者治疗 90 d 后, 左侧额叶及海马区 Cho/Cr, NAA/Cr 比较, 两组患者治疗 90 d 后左侧额叶及海马区 Cho/Cr 明显下降, 左侧额叶及海马区 NAA/Cr 显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 90 d 后与对照组比较, 左侧额叶及海马区 NAA/Cr 高于对照组, 差异更为显著 ($P < 0.05$); 左侧额叶及海马区 Cho/Cr 低于对照组, 但无统计学意义, 见表 6。

2.6 临床安全性指标比较 治疗组和对照组在治疗期间均未发现不良反应和毒副作用。血、尿、便常规, 肝肾功、凝血功能、心电图在治疗前后检测均在

表 6 两组治疗前后磁共振波谱比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of MRS results between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	部位	代谢比值	治疗前	疗后 90 d
治疗	40	左侧海马	Cho/Cr	0.69 ± 0.09	0.63 ± 0.03 ¹⁾
			NAA/Cr	1.26 ± 0.19	1.69 ± 0.12 ^{1,2)}
		左侧额叶	Cho/Cr	0.68 ± 0.11	0.62 ± 0.08 ¹⁾
			NAA/Cr	1.25 ± 0.16	1.63 ± 0.11 ^{1,2)}
对照	39	左侧海马	Cho/Cr	0.68 ± 0.13	0.63 ± 0.07 ¹⁾
			NAA/Cr	1.26 ± 0.11	1.52 ± 0.09 ¹⁾
		左侧额叶	Cho/Cr	0.68 ± 0.08	0.63 ± 0.04 ¹⁾
			NAA/Cr	1.26 ± 0.12	1.47 ± 0.06 ¹⁾

正常范围内, 均未发现与药物治疗相关的异常变化。说明天智颗粒联合盐酸多奈哌齐在临床上使用是安全可靠的。

3 讨论

VD 是脑血管病变导致的认知功能损害的临床综合征^[1]。发病机制尚未完全明确, 与脑组织神经损伤相关。VD 属于中医“呆证、健忘”范畴, 《杂病源流犀烛·中风》云:“中风后善忘”, 即古人已认识到脑血管病与认知功能下降具有相关性。《素问》曰:“肝气者, 大怒则形气绝, 而血菀于上, 使人薄厥”, 本病属本虚标实证, 治宜标本兼治, 本虚以肝肾阴虚, 以肝阳上亢、痰瘀阻络为标, 一方面年老体衰, 后天化源不足, 津血亏虚, 肝肾阴精亏虚, 脑髓失养, 肝肾阴精虚损则虚风内动, 致痰瘀阻络, 另一方面肝肾阴虚, 水不涵木, 虚火内扰, 而致肝阳上亢。故平肝潜阳、补益肝肾、益智安神为本病基本治则。天麻钩藤饮源自《杂病证治新义》, 具平肝潜阳, 滋补肝肾, 安神定志之功。天智颗粒由天麻钩藤饮加槐花化裁而来, 具有补益肝肾, 平肝潜阳功效, 适用于肝肾阴虚, 肝阳上亢 VD 患者, 符合本病中医治疗原则。

目前使用药物治疗 VD 包括抗氧化剂、脑血管扩张药、非甾体抗炎药、营养神经药、乙酰胆碱酯酶抑制剂等^[7], 肝阳上亢与血管性痴呆密切相关, 平肝潜阳能改善血管性痴呆症状^[8-9]。李扬帆等^[3]对天智颗粒治疗 VD 的系统评价得出天智颗粒对改善 VD 的 MMSE 评分有利的结论, 改善中医临床证候优于西药。VD 作为一种多病因异质性疾病, 单一靶点药物治疗必然难以获得理想的疗效, 而中药复方因具有多种有效成分, 可同时多环节、多靶点发挥作用, 符合本病多病因、病理机制的特点, 研究以此为出发点, 采用中西药联合治疗, 研究结果亦证实天智颗粒联合多奈哌齐治疗 VD 肝阳上亢证, 具有显著的协同增效作用。

多体素 1H-MRS 是对活体组织生化成分与细胞代谢进行研究的无创伤性检查技术。利用 1H-MRS 技术评估血管性痴呆脑组织分子学水平神经代谢异常科学可靠^[10-11]。本试验两组患者治疗后 90 d 左侧海马及额叶 NAA/Cr 均升高,且治疗组升高更显著。血管性痴呆形成的主要原因在于脑的慢性缺血缺氧,而海马及额叶区对缺血缺氧最为敏感,在慢性缺血缺氧情况下海马 CA1 区最易受损伤,认知功能相关脑区(海马、额叶等)神经细胞凋亡是 VD 的主要发病机制之一^[12]。故本研究感兴趣区(VOI)定为额叶及海马。NAA 是一种主要在神经元线粒体内合成的氨基酸,是反映神经元脱失、神经传导活性降低的指标,以 Cr 为参照物,计算 NAA/Cr, NAA/Cr 下降提示神经元丢失和损伤^[13],本研究左侧额叶及海马 NAA/Cr 显著升高,推测天智颗粒结合盐酸多奈哌齐片治疗可能促进损伤神经元结构或功能的修复。Cho/Cr 升高推测与中枢神经系统受损引起星型胶质细胞、小胶质细胞增生和细胞膜磷脂代谢异常有关^[14],已有研究提示天智颗粒对缺血痴呆模型的治疗效应与抑制其胶质细胞增生有关^[15],试验中治疗后 90 d 两组均出现 Cho/Cr 下降,但治疗组与对照组治疗 90 d 后比较,差异无统计学意义,出现该结果可能与研究样本量小有关。天智颗粒结合盐酸多奈哌齐片治疗 VD,是否与其参与抑制 VD 患者神经胶质细胞增生和调节细胞膜磷脂代谢有关,有待扩大样本量进一步研究证实。本研究的联合用药组 NAA/Cr 显著升高,提示天智颗粒治疗 VD 与促进神经元修复有关,亦可能参与调控神经胶质细胞增生及神经细胞膜磷脂代谢,为进一步研究提供了方向。

研究结果可证明天智颗粒与盐酸多奈哌齐片联合治疗效果明显优于单用盐酸多奈哌齐片。天智颗粒对盐酸多奈哌齐片治疗有协同、增效的作用。至于单用天智颗粒是否疗效更优于盐酸多奈哌齐片需要进一步研究。

[参考文献]

[1] Costantino Iadecola M D. The pathobiology of vascular dementia [J]. *Neuron*, 2013, 80(4): 844-866.
[2] 陈峥,张洪林,王维山,等. 痴呆症的流行状况与整合管理[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 30(5): 333-336.

[3] 李扬帆,李丽,彭晓霞. 天智颗粒治疗血管性痴呆的有效性与安全性评价[J]. *北京中医药*, 2011, 30(5): 256-257.
[4] Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1984, 34: 939-944.
[5] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 12-29.
[6] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(5): 16-24.
[7] 窦云龙,高晓平. 血管性痴呆记忆障碍的发病机制和治疗药物的研究进展[J]. *安徽医学*, 2012, (11): 1581-1583.
[8] 赵南刚,况时详. 试述肝阳上亢盛与血管性痴呆的关系[J]. *实用中医药杂志*, 2006, 22(3): 174-175.
[9] 刘雪景. 天麻钩藤饮治疗血管性痴呆的临床观察[J]. *光明中医*, 2012, 27(2): 274-275.
[10] Martin W R. M R spectroscopy in neurodegenerative disease [J]. *Molecul Imaging Biol*, 2007, 9(4): 196-203.
[11] Charles G, Jillian P, Jeffrey T, et al. ¹H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(7): 715-721.
[12] J Kril, S Patel, A Harding, et al. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(6): 747-751.
[13] Shane M, Dieter J. Meyerhoff, et al. Regional gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, With subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging[J]. *Arch Neurol*, 1996, 53(2): 167-174.
[14] Kizu O, Yamada K, Ito H, et al. Posterior cingulate metabolic changes in frontotemporal lobar degeneration detected by magnetic resonance spectroscopy [J]. *Neuroradiology*, 2004, 46(4): 277-281.
[15] 张博爱,陈烈冉,高林,等. 天智颗粒对慢性脑缺血大鼠神经胶质细胞增生的影响[J]. *中国中医药基础医学杂志*, 2008, 14(4): 273-274.

[责任编辑 何希荣]