

·数据挖掘·

## 中药治疗卒中后认知障碍疗效和安全性的系统评价

申伟<sup>1</sup>, 曾子修<sup>1</sup>, 金香兰<sup>2</sup>, 鲁焜<sup>3</sup>, 王莹<sup>1</sup>, 李施新<sup>1</sup>, 赵施娇<sup>1</sup>, 门慧<sup>1</sup>, 黎明全<sup>4</sup>, 赵建军<sup>4</sup>,  
张虎<sup>5</sup>, 王振焜<sup>5</sup>, 杨健<sup>6</sup>, 熊昕<sup>6</sup>, 余尚贞<sup>7</sup>, 石青<sup>7</sup>, 张允岭<sup>3\*</sup>

- (1. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学 东方医院, 北京 100078;  
3. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091; 4. 长春中医药大学 附属医院, 长春 130021;  
5. 北京中医医院 顺义医院, 北京 101300; 6. 重庆市中医院, 重庆 400011;  
7. 江门市五邑中医院, 广东 江门 529000)

**[摘要]** 目的:评价中药治疗卒中后认知障碍(PSCI)的疗效与安全性。方法:计算机检索中国知网数据库,万方数据库,维普数据库,中国生物医学文献数据库,PubMed,The Cochrane library 和 ClinicalTrials. gov 共7个数据库,纳入中药治疗PSCI的随机对照试验(RCT)。使用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入研究的方法学质量进行评价,并对纳入研究进行描述性分析,应用RevMan 5.3软件进行Meta定量分析。结果:共纳入16项RCT,1 296例受试者,干预组649例,对照组647例。研究结果显示中药联合西药组和中药组干预在改善PSCI患者蒙特利尔认知评估量表,简易精神状态检查量表,Barthel指数评定量表,日常生活能力量表,中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表和美国国立卫生研究院卒中量表的评分上均优于西药组,且未见严重的不良反应。结论:中药在改善PSCI患者的认知功能水平方面具有潜在优势,对改善日常生活能力及神经功能缺损症状也有一定疗效,并未观察到严重不良事件。本文纳入研究的方法学质量不高,建议后续开展高质量的RCT来研究中药治疗PSCI的疗效和安全性,为该疾病的临床诊疗提供决策依据。

**[关键词]** 卒中后认知障碍(PSCI); 中医药; 随机对照试验(RCT); Meta分析; 认知功能水平; 日常生活能力; 神经功能缺损

[中图分类号] R277.7;R28;R743;C37 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)11-0185-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201151

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200309.2119.003.html>

[网络出版日期] 2020-3-10 11:15

## Systematic Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine for Post Stroke Cognitive Impairment

SHEN Wei<sup>1</sup>, ZENG Zi-xiu<sup>1</sup>, JIN Xiang-lan<sup>2</sup>, LU Yan<sup>3</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, LI Shi-xin<sup>1</sup>, ZHAO Shi-jiao<sup>1</sup>,  
MEN Hui<sup>1</sup>, LI Ming-quan<sup>4</sup>, ZHAO Jian-jun<sup>4</sup>, ZHANG Hu<sup>5</sup>, WANG Zhen-yao<sup>5</sup>, YANG Jian<sup>6</sup>,  
XIONG Xin<sup>6</sup>, YU Shang-zhen<sup>7</sup>, SHI Qing<sup>7</sup>, ZHANG Yun-ling<sup>3\*</sup>

- (1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;  
2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;  
3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;  
4. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021,  
China; 5. Shunyi Hospital of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM),  
Beijing 101300, China; 6. Chongqing TCM Hospital, Chongqing 400011, China;  
7. Jiangmen Wuyi Hospital of TCM, Jiangmen 529000, China)

[收稿日期] 20200222(012)

[基金项目] 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201407001-8);国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄学者)——国家中医药领军人才支持计划项目(国中医药人教发[2018]12号)

[第一作者] 申伟,在读博士,从事中医药防治脑病研究,E-mail:676665709@qq.com

[通信作者] \*张允岭,主任医师,博士生导师,从事中医药防治脑病研究,E-mail:yunlingzhang2004@163.com

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of post stroke cognitive impairment (PSCI). **Method:** Seven databases, including CNKI, WanFang, VIP, CBM, PubMed, The Cochrane library and ClinicalTrials.gov, were electronically searched for relevant randomized controlled trials (RCTs) of TCM in the treatment of PSCI. The Cochrane risk of bias assessment tool was used to evaluate the methodological quality of the included studies, descriptive analysis was carried out on the included studies, and the Meta quantitative analysis was carried out with RevMan 5.3 software. **Result:** A total of 16 RCTs were included with 1 296 participants, and they were assigned to the intervention group ( $n=649$ ) and the control group ( $n=647$ ). The results showed that TCM combined with western medicine group and TCM group were better than western medicine group in improving the scores of Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI), Activity of Daily Living (ADL), Chinese stroke scale (CSS) and National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) of PSCI patients, and no serious adverse events were observed. **Conclusion:** TCM has potential advantages in improving the cognitive function of patients with PSCI, and it also has certain efficacy in improving the daily living ability and neurological impairment symptoms, and no serious adverse events have been observed. Due to the low quality of methodology included in the studies, in order to provide reliable basis for clinical decision-making, high-quality of RCTs are still needed to study the efficacy and safety of TCM for PSCI.

**[Key words]** post stroke cognitive impairment (PSCI); traditional Chinese medicine; randomized controlled trial (RCT); Meta analysis; cognitive function level; activity of daily living; neurological impairment

卒中后认知障碍(PSCI)是卒中后最常见的并发症之一,在卒中这一临床事件后出现并达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,并强调了卒中与认知障碍之间潜在的因果关系<sup>[1]</sup>。在我国,PSCI的患病率高达80.97%<sup>[2]</sup>。PSCI带来的死亡率升高、生活质量下降,给社会 and 患者家庭带来了沉重的负担,同时也给公共医疗带来了巨大的挑战<sup>[3-4]</sup>。目前,PSCI的药物治尚缺乏各国指南的一致推荐,临床治疗上多参考阿尔茨海默病(AD)或血管性痴呆(VaD)的相关研究和证据<sup>[1]</sup>。

PSCI属中医“善忘”“呆病”等范畴,笔者在临床实践及文献查阅中发现中医药的辨证施治可改善PSCI患者的认知功能水平,并在一定程度上延缓认知功能损伤的进展。目前,此类临床文献逐渐增多,但尚无系统评价类研究出现,致使中药治疗PSCI的疗效和安全性还缺乏循证医学的证据支持。基于此,笔者按照Cochrane系统评价方法对PSCI的临床研究进行系统分析,以评价中药治疗PSCI的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 PSCI患者;PSCI诊断标准参考

2017年中国卒中学会及卒中后认知障碍管理专业委员会制定的《卒中后认知障碍管理专家共识》<sup>[1]</sup>;或第一诊断为卒中,第二诊断为认知障碍,明确认知障碍发生在卒中后,认知障碍诊断标准参考2011年中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组制定的《血管性认知障碍诊治指南》<sup>[5]</sup>或2006年美国与加拿大卒中网血管性认知障碍统一标准<sup>[6]</sup>或《美国精神障碍诊断与统计手册》第IV/V版<sup>[7-8]</sup>;疗程 $\geq 3$ 个月。

1.1.3 干预措施 干预组采用中药制剂(包括汤、胶囊、片、丸、散、膏、酏、注射剂等),或加用西药(使用与对照组相同剂量、剂型和疗程的药物);对照组采用安慰剂,或《卒中后认知障碍管理专家共识》<sup>[1]</sup>推荐用于治疗PSCI的西药,如胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀)和美金刚、尼莫地平、尼麦角林、丁苯酞等。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为认知功能评价,纳入的RCT至少包括蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易精神状态检查量表(MMSE)中的一项。次要结局指标为日常生活能力评价[包括Barthel指数评定量表(BI)和日常生活能力量表(ADL)]以及神经功能缺损评价[包括美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和中国脑卒中临床神经

功能缺损程度评分量表(CSS)]。安全性评价为不良事件发生情况。

**1.2 排除标准** 研究对象符合以下条件之一者予以排除:既往确诊有认知障碍病史,因重视、听功能障碍、失用、失语不能配合神经心理学检查,既往精神病史或卒中后伴有精神障碍疾病,非卒中所致认知障碍;以中药为原料,提取和分离具有明确化学结构的有效成分,如石杉碱甲、银杏叶提取物、三七提取物等;无法准确提取数据或数据缺失的研究;重复发表或数据重复的研究(前者保留第一篇,后者保留数据最全的一篇)。

**1.3 检索策略** 通过计算机检索中国知网(CNKI),万方数据库(WanFang),维普数据库(VIP),中国生物医学文献数据库(CBM),PubMed, The Cochrane library 已发表的中药治疗PSCI的随机对照临床试验。在ClinicalTrials.gov检索已完成但未发表的研究并追踪研究结果。检索时限为建库至2019年12月31日。语言为不限。采用主题词联合关键词、自由词检索。中文检索词包括中药、中草药、中成药、中风、卒中、脑梗死、脑出血、认知障碍、认知功能、血管性认知障碍等;英文检索词包括 stroke, cerebral hemorrhage, cognition disorders, post stroke cognitive impairment 等。根据数据库具体情况,限制研究文献类型为 clinical trail, 限制研究对象为 human。

**1.4 文献筛选与资料提取** 将初检文献导入NoteExpress 3.2.0进行管理,2名研究人员(SW和ZZX)独立筛选。根据文章题目排除重复题录,根据纳入标准,阅读文献题目和摘要进行初筛,对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文进行复筛,以确定是否纳入,2名研究员筛选结果一致后确定最终纳入的文献。设计资料提取表,收集以下信息:①纳入研究的基本信息,包括作者、发表年份、样本量、年龄、性别;②干预措施、结局指标提取,包括辨证分型、干预/对照措施、剂量、剂型、结局指标、不良反应、疗程(治疗时间、随访时间)等。如果原文中对同一结局指标提供了不仅一个均值和标准差,则取疗效指标评价的主要人群数据集进行分析。若遇到分歧,则咨询第3位研究人员(JXL)意见。

**1.5 偏倚风险评价** 使用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入文献的方法学质量进行评估,包括①随机序列产生;②分配隐藏;③盲法设置(研究者、受试者);④研究结局盲法评价;⑤结局数据完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。针对每

一项研究结果,对上述7个条目作出“高偏倚风险”“低偏倚风险”和“偏倚风险不确定”的判定。以上内容由2名研究人员(SW和ZZX)独立完成,出现文献质量评价不一致时,由第3位研究人员(JXL)协助确定。

**1.6 统计分析** 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk,RR)表示,计量资料采用计算均数差(mean difference,MD)或标准均数差(standardized mean difference,SMD)表示,所有资料均采用95%置信区间(confidence interval,CI)表示。采用 $I^2$ 检验对纳入的研究进行异质性分析,同一亚组研究 $\geq 2$ 个,当各研究间异质性不明显时( $I^2 < 30\%$ ),Meta分析采用固定效应模型;当异质性一般时( $30\% \leq I^2 < 75\%$ ),采用随机效应模型;当异质性显著时( $I^2 \geq 75\%$ ),则采用描述性的方法进行定性总结,而不进行Meta分析。根据PSCI治疗时间的不同进行亚组分析。当研究纳入的相关研究 $\geq 10$ 项时,采用漏斗图观察发表偏倚情况。

## 2 结果

**2.1 文献检索** 共检索到2022篇文献,查重后获得1091篇。通过阅读题目和摘要后筛出文献128篇,阅读全文后确定纳入定性合成文献16篇<sup>[9-24]</sup>、定量合成文献11篇<sup>[10,12-13,15-22]</sup>。文献筛选流程见图1。

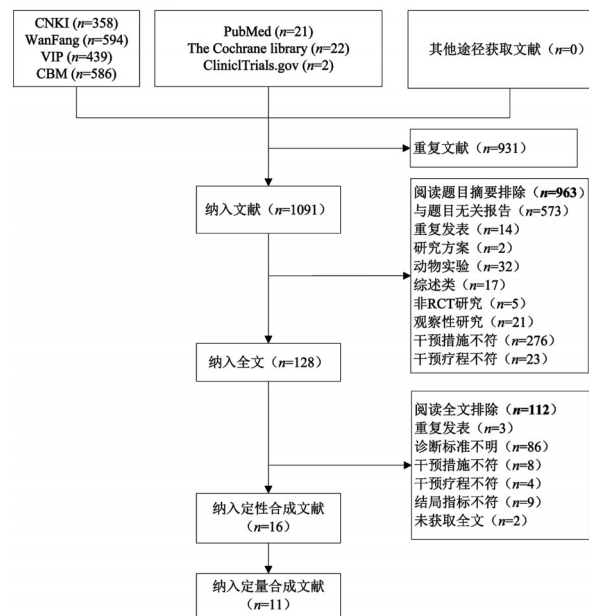


图1 中药治疗卒中后认知障碍纳入文献的筛选流程

Fig. 1 Screening flow chart of literature included TCM for PSCI

**2.2 纳入研究的基本特征** 共纳入16篇中药治疗PSCI的RCT,所有文献均为中文文献,发表时间在

2014—2019年,其中7项研究报告了中医辨证分型<sup>[10,12,14,17,20,23-24]</sup>。1 296名PSCI受试者,干预组649例,对照组647例,最小样本量56例,最大样本量166例,年龄45~83岁。3项研究中有12例脱落病例未报告性别<sup>[10,20,24]</sup>,报告性别的研究中男性700例,女性584例。1项研究为4组对比(中药组、西药组、

中药联合体外反搏组、西药联合体外反搏组)<sup>[23]</sup>,其余研究为2组对比。中药联合西药对比西药10项<sup>[9-18]</sup>、中药对比西药6项<sup>[19-24]</sup>。西药使用多奈哌齐9项<sup>[9-13,15-16,19,23]</sup>、尼莫地平7项<sup>[14,17-18,20-22,24]</sup>。药物治疗时间3~6个月。在认知功能评价中,7项研究采用MoCA,13项研究采用MMSE。见表1。

表1 中药治疗卒中后认知障碍纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of studies included TCM for PSCI

纳入研究	辨证类型	样本例数 (T/C)	干预措施		治疗时间/月	结局指标
			T	C		
黄小容 2019 <sup>[9]</sup>	未报告	41/39	五子衍宗丸加味+多奈哌齐	多奈哌齐	4	②④⑦
黄晓岚 2019 <sup>[10]</sup>	肾精亏虚	30/30	左归饮加味+多奈哌齐	多奈哌齐	3	①②⑦
蒋辉 2018 <sup>[11]</sup>	未报告	40/40	通脑灵颗粒+多奈哌齐	多奈哌齐	6	②⑦
刘爱娟 2018 <sup>[12]</sup>	痰瘀阻络	40/40	通脑饮+多奈哌齐	多奈哌齐	3	②③⑤⑦
宋述程 2018 <sup>[13]</sup>	未报告	30/30	疏血通脉颗粒+多奈哌齐	多奈哌齐	3	①②③⑥⑦
王利 2018 <sup>[14]</sup>	气虚血瘀	30/30	芪龙益智颗粒+尼莫地平	尼莫地平	6	②
马怡 2016 <sup>[15]</sup>	未报告	60/60	灯盏生脉胶囊+多奈哌齐	多奈哌齐	3	①③⑦
谭璐璐 2016 <sup>[16]</sup>	未报告	40/40	疏血通脉颗粒+多奈哌齐	多奈哌齐	3	①③
罗玮 2016 <sup>[17]</sup>	痰浊阻窍	30/30	加味涤痰汤+尼莫地平	尼莫地平	3	②③⑤⑦
徐素芝 2014 <sup>[18]</sup>	未报告	30/30	强力增智饮+尼莫地平	尼莫地平	3	①②⑦
刘泰 2019 <sup>[19]</sup>	未报告	83/83	疏血通脉颗粒	多奈哌齐	3	②⑥
孙东文 2019 <sup>[20]</sup>	髓海不足、痰瘀阻窍	36/36	益髓解毒方	尼莫地平	3	①
迟晓玲 2017 <sup>[21]</sup>	未报告	31/31	补肾活血益智汤	尼莫地平	3	②③⑦
李光成 2016 <sup>[22]</sup>	未报告	28/28	益智活血汤	尼莫地平	3	②
张莉 2016 <sup>[23]</sup>	肾精亏虚、痰浊阻窍	30/30	开心健脑颗粒	多奈哌齐	4	②④⑦
高磊 2015 <sup>[24]</sup>	肝肾亏虚、痰瘀阻络	70/70	复方苳蓉益智胶囊	尼莫地平	6	①②⑦

注:T.干预组;C.对照组;①MoCA;②MMSE;③BI;④ADL;⑤NIHSS;⑥CSS;⑦不良事件。

2.3 文献质量评价 16项研究均提及“随机”字样,其中10项研究使用随机数字表法<sup>[9-16,19,23]</sup>,1项研究使用SPSS 20.0软件产生随机序列<sup>[10]</sup>,其余研究未报告随机序列的产生方法。所有研究均未提及分配隐藏方案。1项研究盲法描述不正确<sup>[23]</sup>,1项研究采用结局评价者盲法<sup>[13]</sup>。5项研究报告了脱落情况<sup>[10,12,19-20,24]</sup>,其中1项研究报告了脱落原因<sup>[10]</sup>,其余研究未报到脱落情况。1项研究未报告预设的安全性指标<sup>[16]</sup>。见图2。

#### 2.4 认知功能评价

2.4.1 MoCA评分 中药联合西药对比西药共5项研究<sup>[10,13,15-16,18]</sup>,治疗时间均为3个月。各研究间异质性一般( $P=0.02, I^2=67%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示中药联合西药组在改善MoCA评分方面优于西药组,差异有统计学意义( $MD=2.57, 95% CI [1.51, 3.63]$ ),见图3。中药对

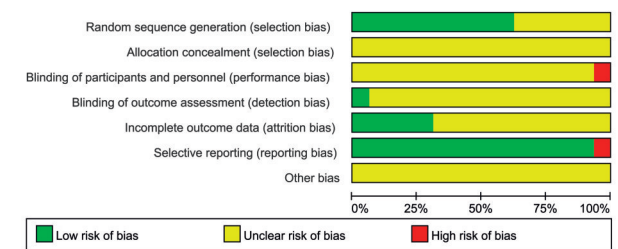


图2 中药治疗卒中后认知障碍纳入研究的偏倚风险分析

Fig. 2 Bias risk analysis of studies included TCM for PSCI

比西药共2项研究<sup>[20,24]</sup>,根据治疗时间的不同进行分析。治疗3个月<sup>[20]</sup>和6个月时<sup>[24]</sup>,中药组在提高MoCA评分上均优于西药组,差异有统计学意义( $MD=1.58, 95% CI [0.27, 2.89]$ ;  $MD=1.73, 95% CI [1.05, 2.41]$ )。

2.4.2 MMSE评分 中药联合西药对比西药共8项研究<sup>[9-14,17-18]</sup>,根据治疗时间的不同进行亚组分析。5项研究的治疗时间为3个月<sup>[10,12-13,17-18]</sup>,各研究

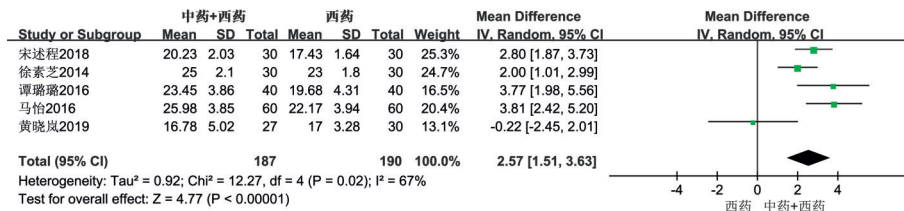


图3 中药联合西药对比西药 MoCA 评分的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of MoCA scores of TCM combined with western medicine versus western medicine

间异质性一般( $P=0.13$ ,  $I^2=44%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中药联合西药组在改善 MMSE 评分方面显著优于西药组 ( $MD=1.30$ , 95% CI [0.45, 2.15]), 见图 4; 1 项研究的治疗时间为 4 个月<sup>[9]</sup>, 研究结果显示中药联合西药组在提高 MMSE 评分上显著优于西药组 ( $MD=2.91$ , 95% CI

[1.26, 4.56]); 2 项研究的治疗时间为 6 个月<sup>[11,14]</sup>, 由于异质性显著 ( $P<0.00001$ ,  $I^2=93%$ ), 采用描述性分析进行研究, 结果显示这 2 项研究均有统计学意义 ( $MD=6.02$ , 95% CI [3.81, 8.23];  $MD=0.54$ , 95% CI [0.04, 1.04]), 说明中药联合西药组在提高 MMSE 评分上优于西药组。见图 5。

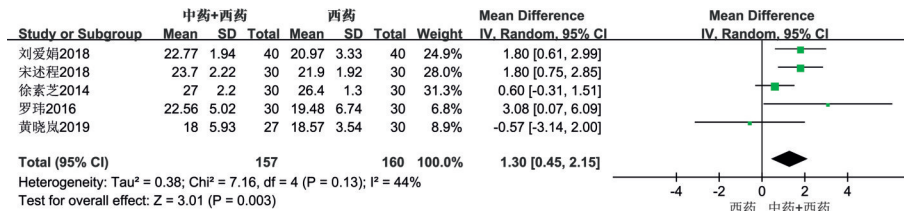


图4 治疗3个月时中药联合西药对比西药 MMSE 评分的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of MMSE scores of TCM combined with western medicine versus western medicine at 3 months

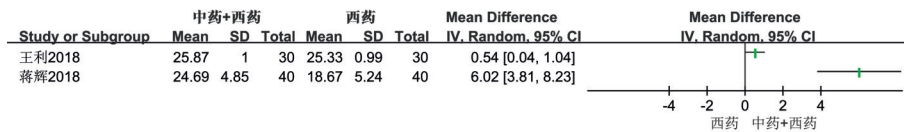


图5 治疗6个月时中药联合西药对比西药的 MMSE 评分

Fig. 5 MMSE scores of TCM combined with western medicine versus western medicine at 6 months

中药对比西药共 5 项研究<sup>[19,21-24]</sup>, 根据治疗时间的不同进行亚组分析。3 项研究的治疗时间为 3 个月<sup>[19,21-22]</sup>, 各研究间异质性一般 ( $P=0.13$ ,  $I^2=51%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中药组在改善 MMSE 评分方面优于西药组, 差异有统计学意义 ( $MD=1.58$ , 95% CI [0.66, 2.51]); 另外 2 项研究治疗时间分别为 4 个月<sup>[23]</sup>和 6 个月<sup>[24]</sup>, 研究结果显示中药组在提高 MMSE 评分上优于西药组, 差异有统计学意义 ( $MD=2.22$ , 95% CI [0.43, 4.01];  $MD=1.73$ , 95% CI [1.05, 2.41])。见图 6。

## 2.5 日常生活能力评价

**2.5.1 BI 评分** 中药联合西药对比西药共 5 项研究<sup>[12-13,15-17]</sup>, 治疗时间均为 3 个月。各研究间异质性一般 ( $P=0.07$ ,  $I^2=54%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中药联合西药组在改善 BI 评分方面优于西药组, 差异有统计学意义 ( $MD=12.36$ , 95% CI [8.79, 15.92]), 见图 7。1 项研究为中药对

比西药<sup>[21]</sup>, 研究结果显示中药组在提高 BI 评分上优于西药组, 差异有统计学意义 ( $MD=11.96$ , 95% CI [6.50, 17.42])。

**2.5.2 ADL 评分** 在 ADL 评分中, 中药联合西药对比西药<sup>[9]</sup>、中药对比西药<sup>[23]</sup>均只有 1 项研究, 研究结果显示中药联合西药组、中药组在降低 ADL 评分上均显著优于西药组 ( $P<0.00001$ )。见表 2。

## 2.6 神经功能缺损评价

**2.6.1 NIHSS 评分** 中药联合西药对比西药共 2 项研究<sup>[12,17]</sup>, 治疗时间均为 3 个月。各研究间异质性无统计学差异 ( $P=0.35$ ,  $I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示中药联合西药组在改善 NIHSS 评分方面优于西药组, 差异有统计学意义 ( $MD=-1.45$ , 95% CI [-2.04, -0.86])。见图 8。

**2.6.2 CSS 评分** 在 CSS 评分中, 中药联合西药对比西药<sup>[13]</sup>、中药对比西药<sup>[19]</sup>均只有 1 项研究, 研究结

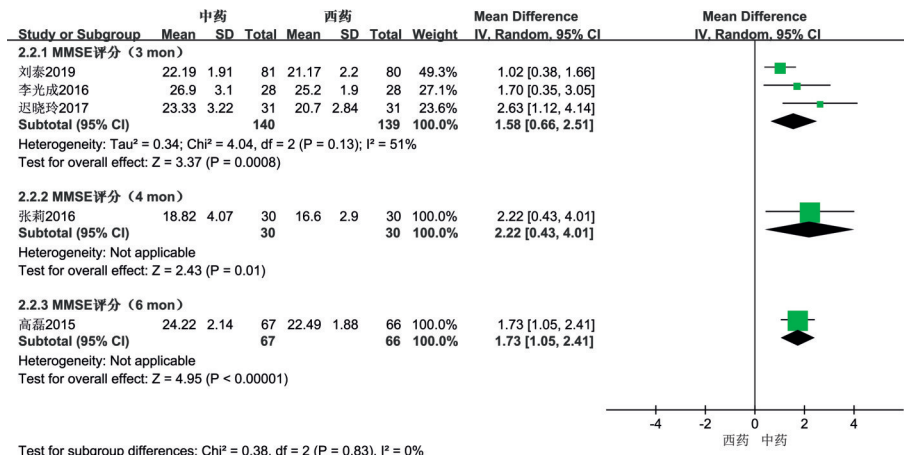


图6 中药对比西药MMSE评分的Meta分析

Fig. 6 Meta-analysis of MMSE scores of TCM versus western medicine

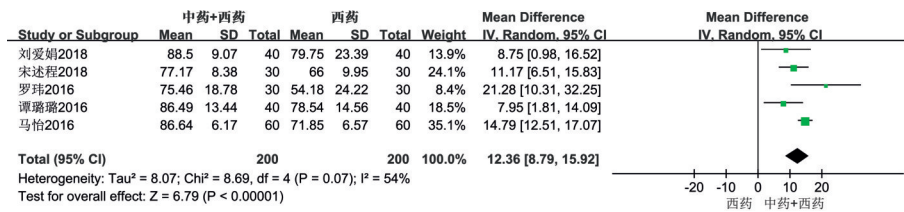


图7 中药联合西药对比西药BI评分的Meta分析

Fig. 7 Meta-analysis of BI scores of TCM combined with western medicine versus western medicine

表2 卒中后认知障碍患者在不同干预措施下的ADL评分

Table 2 ADL scores of patients with PSCI under different interventions

纳入研究	干预组		对照组		MD[95% CI]
	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	
黄小容 2019 <sup>[9]</sup>	16.00±2.68	41	18.00±1.46	39	-2.00[-2.94, -1.06]
张莉 2016 <sup>[23]</sup>	33.20±3.60	30	37.33±3.62	30	-4.13[-5.96, -2.30]

注:2项研究的干预组与对照组比较 $P < 0.00001$ 。

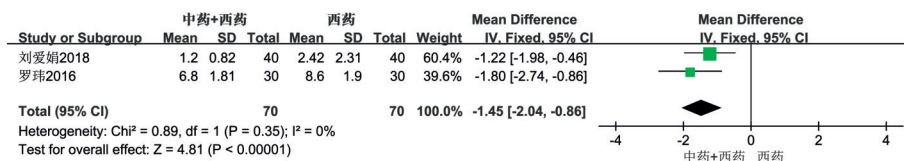


图8 中药联合西药对比西药NIHSS评分的Meta分析

Fig. 8 Meta-analysis of NIHSS scores of TCM combined with western medicine versus western medicine

果显示中药联合西药组、中药组在降低CSS评分上均优于西药组,差异有统计学意义。见表3。

表3 卒中后认知障碍患者在不同干预措施的CSS评分

Table 3 CSS scores of patients with PSCI under different interventions

纳入研究	干预组		对照组		MD[95% CI]	P
	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n		
宋述程 2018 <sup>[13]</sup>	9.43±2.11	30	11.90±1.92	30	-2.47[-3.49, -1.45]	<0.00001
刘泰 2019 <sup>[19]</sup>	11.30±2.20	81	12.31±1.85	80	-1.01[-1.64, -0.38]	0.002

2.7 安全性评价 纳入的研究中有11项研究报告了不良事件发生情况<sup>[9-13, 15, 17-18, 21, 23-24]</sup>,其中7项研究

无不良事件发生<sup>[9-12, 17, 21, 23]</sup>。1项研究报告干预组胃肠道反应1例,对照组口干、尿频1例(与干预药物

无关)<sup>[13]</sup>。1项研究报告干预组恶心2例、轻度腹泻2例、轻度头晕3例,对照组恶心3例、食欲下降3例<sup>[15]</sup>。1项研究报告干预组2例出现上腹部不适,对

照组中3例出现头胀<sup>[18]</sup>。1项研究报告2组均有胃肠道反应,但未具体报告人数<sup>[24]</sup>。说明不良事件多为轻度胃肠道反应,无严重不良事件。见图9。

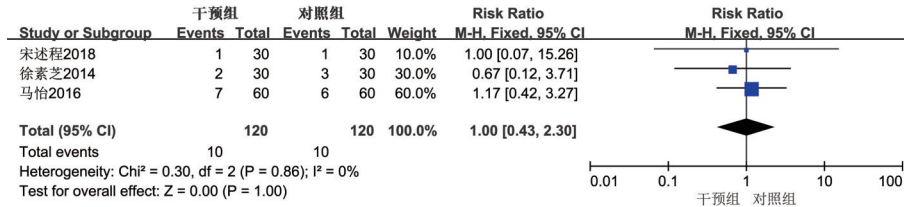


图9 卒中后认知障碍治疗后不良事件发生情况的Meta分析

Fig. 9 Meta-analysis of adverse events after treatment of PSCI

**2.8 发表偏倚** 本系统评价中纳入研究数量最多的是中药联合西药对比西药的MMSE评分,共8项,故不采用漏斗图分析发表偏倚。本研究较为全面地检索了中药治疗PSCI的相关研究,但大部分研究以阳性结果发表,只有1项研究见阴性结果报告,不能保证是否存在有阴性结果但未发表的情况;且所有纳入分析的均为国内作者发表的中文研究。提示本研究存在一定的发表偏倚。

### 3 讨论

**3.1 本系统评价的疗效分析** 本研究共纳入16项RCT,1 296例PSCI受试者,认知功能评价是本研究的主要结局指标,次要结局指标为日常生活能力及神经功能缺损评价。研究结果显示中药联合西药组及中药组在提高MoCA评分和MMSE评分,改善认知功能水平、日常生活能力及神经功能缺损症状方面均优于西药组。纳入研究报告的不良事件多为轻度的胃肠道反应,无严重不良事件发生。

**3.2 本系统评价的局限性** 由于以下几个方面原因,本系统评价现有的证据尚不能对中药治疗PSCI的确切疗效得出肯定或否定的结论。在临床推荐应用中药治疗PSCI仍需更多的证据支持。

**3.2.1 纳入文献** 纳入的16篇文献均为国内研究者发表的中文文献,根据检索策略仅对中英文7个数据库进行了检索,未进行手工文献检索,缺乏灰色文献的纳入,可能存在纳入文献不够全面的情况。且本系统评价纳入的大部分研究以阳性结果发表,只有1项研究见阴性结果报告,不能保证是否存在有阴性结果但未发表的情况,存在一定的发表偏倚。

**3.2.2 方法学质量** 本研究纳入文献的方法学质量普遍偏低,其中11项研究报告了随机序列的产生方法,仅1项研究采用了评价者盲法,5项研究报道了病例脱落情况,其中有1项研究记录了脱落原因,

但上述研究均未对脱落病例进行意向性分析,所有研究均未提及分配隐藏方案。另外还存在受试者盲法和选择性报告等高偏倚风险。

**3.2.3 受试对象的选择** PSCI包括了PSCI非痴呆(PSCIND)到卒中后痴呆(PSD)的不同程度认知障碍。本系统评价中只有10项研究明确了PSCI的严重程度,8项研究为PSCIND<sup>[13-14,17-18,20-22,24]</sup>,2项研究为PSD<sup>[11,23]</sup>,而不同程度的认知功能损伤对于药物治疗的反应差异较大,可能会影响结局指标评价的结果。如在治疗6个月时中药联合西药对比西药的MMSE评分中,因文献[11]纳入的受试者为PSD,而文献[14]纳入了PSCIND,故2项研究间的异质性显著。此外,有研究显示,当MoCA评分<26分时,应用MoCA识别PSCI的特异性为0.45;而当MoCA评分<22分时,特异性达0.78<sup>[25]</sup>。本系统评价中应用MoCA识别PSCI的研究均以26分作为分界值,但目前对于分界值的界定尚无统一标准,还有待于临床的进一步研究。

**3.2.4 干预措施的选择** 本系统评价中仅有7项研究对纳入的PSCI患者进行了辨证分型,且证候诊断标准不一,证型各样。通过分析纳入研究中具体方药的描述,中药治疗PSCI多以补肾填精益髓为主,兼以活血、化浊,方药组成多以自拟方为主,中药种类繁多。故本研究在分析时将不同辨证分型下的中药治疗作为了一类治法,按照治疗时间及对照措施的不同进行分析,目前仅能得出中药疗效的总体趋势。

**3.2.5 结局指标的选择** 对纳入的文献进行分析后发现,目前国内学者对PSCI疗效评价的指标较为单一,认知功能评价多采用MMSE和MoCA等量表,此类量表多用于评估受试者的整体认知功能水平,缺乏针对性。也有研究采用中医证候积分量表,因各研究间采用的证候量表不一致,评分不统

一,结果外推性较差,故本研究未将中医证候积分量表作为评价PSCI疗效的结局指标。同时,鲜有研究对应用量表的出处及版本进行描述。此外,有研究发现PSCI患者以执行功能损伤更为突出,执行功能障碍是长期认知障碍的独立预测因子<sup>[26-27]</sup>,然而纳入的研究中无1项研究针对执行功能进行单独测评。

**3.2.6 治疗及随访时间** 卒中后认知功能的损伤持续存在、动态变化,并有加速下降趋势<sup>[28]</sup>,应进行长时程访视,定期进行认知功能测评。在本系统评价中,11项研究的治疗时间为3个月,2项研究的治疗时间为4个月,3项研究的治疗时间为6个月,仅1项研究在药物治疗结束后进行了随访。多数研究的治疗时间相对较短,且无法肯定中药治疗PSCI的远期疗效。

**3.3 对后续研究的启示** 本研究结果表明,目前中药治疗PSCI多从肾出发,以补肾填精益髓为法,兼以活血、化浊,《医学心悟·健忘》有云:“肾主智,肾虚则智不足,故喜忘其前言”<sup>[29]</sup>。现代药理研究也证实补肾益精之品可拮抗神经细胞凋亡,促进神经干细胞增殖、分化,改善神经生长微环境,从而起到神经保护的作用,改善认知功能水平<sup>[30-31]</sup>。提示中药在治疗PSCI方面,可以从肾论治,采用补肾填精益髓为法,辅以活血、化浊,同时应谨守病机变化,辨证论治。

PSCI已成为当前卒中领域研究和干预的热点,随着中药治疗PSCI临床研究的增多,完善临床研究方案的制定尤为重要。应采用多维评价工具对认知功能进行评价,并进行长时程访视、阶段性认知功能测评。同时,应提高临床试验的方法学质量,包括随机方案、分配隐藏方案的设计及盲法的实施等,并提前在临床试验注册平台上进行方案注册,规范研究实施过程。研究结果报告时,中医药RCT应参考SPIRIT-TCM Extension 2018和CONSORT-CHM Formulas 2017等准则进行标准化报告<sup>[32-33]</sup>。

#### 4 小结

本研究发现中药在改善PSCI患者的认知功能水平方面具有潜在优势,对改善日常生活能力及神经功能缺损症状也有一定的疗效,同时未观察到严重不良事件。但由于纳入研究的方法学质量不高,后续仍需开展高质量的RCT来研究中药治疗PSCI的疗效和安全性,为该疾病的临床诊疗提供可靠的决策依据。

#### [参考文献]

- [1] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017,12(6):519-531.
- [2] QU Y J, ZHUO L, LI N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study [J]. PLoS One, 2015, 10(4):e122864.
- [3] 曲艳吉,卓琳,詹思延. 中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013,15(12):1294-1301.
- [4] CAROD-ARTAL J, EGIDO J A, GONZÁLEZ J L, et al. Quality of life among stroke survivors evaluated 1 year after stroke: experience of a stroke unit [J]. Stroke, 2000,31(12):2995-3000.
- [5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2011,44(2):142-147.
- [6] HACHINSKI V, IADECOLA C, PETERSEN R C, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards [J]. Stroke, 2006, 37(9):2220-2241.
- [7] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Text Revision) [M]. 4<sup>th</sup> edition. Washington D. C. : American Psychiatric Publishing Inc. ,1994.
- [8] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. 5<sup>th</sup> edition. Washington D. C. : American Psychiatric Publishing Inc. ,2013.
- [9] 黄小容,周绍华,司维. 中西医结合治疗卒中后认知障碍41例临床研究[J]. 江苏中医药, 2019, 51(6): 34-36.
- [10] 黄晓岚. 左归饮加减对肾精亏虚型PSCI伴高同型半胱氨酸血症患者的疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学, 2019.
- [11] 蒋辉,倪杰,郑艳. 通脑灵颗粒联合多奈哌齐治疗卒中后认知障碍[J]. 中国临床研究, 2018, 31(11): 1582-1585.
- [12] 刘爱娟. 通脑饮治疗卒中后认知障碍的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [13] 宋述程. 疏血通脉颗粒对卒中后认知功能障碍的临床疗效研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2018.
- [14] 王利,张婧婧,丁晓瑜,等. 补气活血益智法治疗缺血性中风后认知障碍(非痴呆)的临床研究[J]. 现代中医临床, 2018, 25(2):18-21.
- [15] 马怡,林洁. 盐酸多奈哌齐联合灯盏生脉胶囊治疗脑

- 卒中后认知功能障碍的临床研究[J]. 世界临床药物, 2016, 37(10): 698-702.
- [16] 谭璐璐, 陈兴华, 曾佩佩, 等. 疏血通颗粒对卒中后认知功能障碍的临床疗效研究[J]. 内蒙古中医药, 2016(11): 39-40.
- [17] 罗玮, 刘玲. 加味涤痰汤治疗缺血性脑卒中后轻度认知障碍临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(2): 149-150, 154.
- [18] 徐素芝, 杨海燕, 田军彪, 等. 强力增智饮治疗卒中后轻度认知功能障碍30例疗效观察[J]. 河北中医, 2014, 36(10): 1455-1457.
- [19] 刘泰, 陈荣群, 何乾超, 等. 疏血通颗粒对卒中后认知功能障碍病人神经功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(14): 2092-2095.
- [20] 孙东文. 益髓解毒法治疗缺血性脑卒中后轻度认知功能障碍的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [21] 迟晓玲, 邱海丽, 黄鹏展, 等. 补肾活血益智汤对缺血性脑卒中患者轻度认知障碍的影响[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(1): 109-110.
- [22] 李光成. 益智活血汤治疗脑梗死后轻度认知障碍疗效观察[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(38): 7668-7669.
- [23] 张莉. 开心健脑颗粒联合体外反搏治疗缺血性卒中后血管性痴呆肾精亏虚、痰浊阻窍证的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [24] 高磊, 张宪忠, 刘相静, 等. 复方苻蓉益智胶囊治疗中风后轻度认知障碍的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 65-68, 71.
- [25] LEES R, SELVARAJAH J, FENTON C, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3008-3018.
- [26] WEINSTEIN G, PREIS S R, BEISER A S, et al. Cognitive performance after stroke—the Framingham Heart Study[J]. Int J Stroke, 2014, 9(A100): 48-54.
- [27] NYS G M, VAN ZANDVOORT M J, DE KORT P L, et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke [J]. Neurology, 2005, 64(5): 821-827.
- [28] LEVINE D A, GALECKI A T, LANGA K M, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke [J]. JAMA, 2015, 314(1): 41-51.
- [29] 程国彭. 医学心悟[M]. 王键, 郜峦, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [30] WANG N Q, JI S Z, ZHANG H, et al. Herba Cistanches: anti-aging [J]. Aging Dis, 2017, 8(6): 740-759.
- [31] 张玉莲, 周震, 韩文文, 等. 何首乌有效成分二苯乙烯苷对 $A\beta_{25-31}$ 诱导神经干细胞定向分化的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 323-327.
- [32] CHENG C W, WU T X, SHANG H C, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration (simplified Chinese version) [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): W21-W34.
- [33] DAI L, CHENG C W, TIAN R, et al. Standard protocol items for clinical trials with traditional Chinese medicine 2018: recommendations, explanation and elaboration (SPIRIT-TCM Extension 2018) [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(1): 71-79.

[责任编辑 刘德文]