

## 清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究

尤晓涵, 杨 淼, 刘彦龙, 钱腊燕, 刘 磊, 明霞光, 马 龙  
亳州市人民医院 神经内科, 安徽 亳州 236800

**摘要:** **目的** 探讨清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2017年12月亳州市人民医院收治的126例血管性痴呆患者,随机分为对照组和治疗组,每组各63例。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液,4g加入250mL生理盐水中均匀混合后给药,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注清开灵注射液,40mL用250mL生理盐水充分稀释后给药,1次/d。两组均连续治疗14d。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后简易精神状态检查(MMSE)评分、神经精神症状问卷(NPI)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、颈内动脉与椎动脉收缩期最大峰值流速( $V_{\max}$ )、平均血流量( $Q_m$ )、白介素(IL)-1 $\beta$ 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、丙二醛(MDA)、血管内皮生长因子(VEGF)、tau蛋白的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为79.4%、92.1%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者MMSE评分、颈内动脉和椎动脉的 $V_{\max}$ 、 $Q_m$ 显著增高,但NPI、ADL评分均显著减低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组MMSE评分、颈内动脉和椎动脉的 $V_{\max}$ 、 $Q_m$ 显著高于对照组,NPI、ADL评分均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、MDA、tau蛋白水平均显著降低,血清VEGF水平均显著上升,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、MDA、tau蛋白显著低于对照组,血清VEGF水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆具有较好的临床疗效,能明显改善患者认知功能,增加脑血流灌注,减轻炎症及氧化应激损伤,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 清开灵注射液;奥拉西坦注射液;血管性痴呆;收缩期最大峰值流速;白介素-1 $\beta$ ;超敏C反应蛋白;丙二醛;血管内皮生长因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1621-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.014

## Clinical study of Qingkailing Injection combined with oxiracetam in treatment of vascular dementia

YOU Xiao-han, YANG Miao, LIU Yan-long, QIAN La-yan, LIU Lei, MING Xia-guang, MA Long  
Department of Neurology, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Qingkailing Injection combined with oxiracetam in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (126 cases) with vascular dementia in Bozhou People's Hospital from June 2015 to December 2017 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Oxiracetam Injection, 4 g was added to 250 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Qingkailing Injection on the basis of the control group, 40 mL was added to 250 mL normal saline, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of MMSE score, NPI score, ADL score, internal carotid and vertebral arteries  $V_{\max}$  and  $Q_m$ , IL-1 $\beta$ , hs-CRP, MDA, VEGF, tau proteins in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group were 79.4% and 92.1%, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MMSE score, internal carotid and vertebral arteries  $V_{\max}$  and  $Q_m$  in two groups were significantly increased, but NPI score and ADL score were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MMSE score, internal carotid and vertebral arteries  $V_{\max}$  and  $Q_m$  in the treatment group were higher than those in the control group, but NPI score and ADL score were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,

收稿日期: 2018-01-29

作者简介: 尤晓涵, 主治医师, 研究方向是神经内科疾病的诊疗。E-mail: aabb689\_1122@126.com

IL-1 $\beta$ , hs-CRP, MDA, and tau protein in two groups were significantly decreased, but VEGF was significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-1 $\beta$ , hs-CRP, MDA, and tau protein in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but VEGF was higher than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Qingkailing Injection combined with oxiracetam has significant clinical effect in treatment of vascular dementia, and can significantly improve cognitive function, also can increase cerebral blood flow perfusion, and reduce the injury of inflammatory and oxidative stress, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Qingkailing Injection; Oxiracetam Injection; vascular dementia;  $V_{\max}$ ; IL-1 $\beta$ ; hs-CRP; MDA; VEGF

血管性痴呆为神经内科常见病,是指由出血性/缺血性卒中等脑血管病引起的一种认知功能障碍综合征,高发于中老年人群。患者有吞咽困难、哭笑无常、情感脆弱易激惹、幻听或幻视、注意力不集中、记忆力轻度受损等一系列症状与体征<sup>[1]</sup>。随着病情的进展患者的生活品质严重降低。目前治疗血管性痴呆的关键在于早期诊断和积极干预,以有效减少患者功能退化、延缓疾病发展。临床针对本病的处理措施较多,包括药物治疗、基因治疗、神经心理干预及免疫治疗等,其中仍以药物干预为治疗主体<sup>[2]</sup>。奥拉西坦属脑代谢赋活剂,有改善学习和记忆功能等作用,是当前治疗血管性痴呆的常用药物<sup>[3]</sup>。清开灵注射液是中成药,主要功效为清热解毒、镇静安神,主治神志不清、中风偏瘫、神昏等症<sup>[4]</sup>。因此,本研究对血管性痴呆采取清开灵注射液联合奥拉西坦进行治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年12月亳州市人民医院收治的126例血管性痴呆患者,均满足血管性痴呆的诊断标准<sup>[5]</sup>。其中男67例,女59例;年龄50~75岁,平均年龄(64.7 $\pm$ 5.3)岁;病程6个月~11年,平均病程(4.2 $\pm$ 1.3)年;病情程度:轻度71例,中度55例。

入选标准 (1) Hachinski 缺血量表(HIS)评分 $\geq 7$ 分;(2)临床资料完整;(3)简易精神状态检查(MMSE)评分 $\leq 26$ 分;(4)年龄50~75岁;(5)体质量50~90 kg;(6)签订知情同意书,自愿受试;(7)入组前近1个月内未有加兰他敏、多奈哌齐、奥拉西坦等相关痴呆治疗药物使用史;(8)病程 $\geq 6$ 个月;(9)具备一定文化程度,能配合神经精神症状问卷(NPI)等相关量表评估。

排除标准 (1)患有帕金森病、Pick病、阿尔茨海默病等其他类型痴呆者;(2)过敏体质或对多种药物过敏者;(3)由头部外伤而造成的认知障碍者;(4)有药物滥用史、吸毒或酗酒等某些干扰

认知功能评价者;(5)合并重症肌萎缩或肌无力、心律不齐、哮喘、心肌梗死、心功能衰竭、青光眼、肝肾功能不全、严重贫血等其他疾病者;(6)有严重胃及十二指肠溃疡、胃肠道梗阻、消化不良等其他胃肠道疾病者;(7)患有梅毒、甲状腺功能异常、恶心肿瘤等其他可损伤认知的疾病者;(8)伴有视听障碍、各种失语、便利手偏瘫等严重神经功能缺损者;(9)合并严重糖尿病、高血压等基础病而无法控制者。

### 1.2 药物

清开灵注射液由神威药业集团有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号150401;奥拉西坦注射液由哈尔滨三联药业有限公司生产,规格5 mL:1.0 g,产品批号150304。

### 1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将126例患者随机分成对照组和治疗组,每组各63例。其中对照组男35例,女28例;年龄52~75岁,平均年龄(64.9 $\pm$ 5.5)岁;病程6个月~11年,平均病程(4.1 $\pm$ 1.5)年;病情程度:轻度33例,中度30例。治疗组男32例,女31例;年龄50~74岁,平均年龄(64.2 $\pm$ 5.0)岁;病程9个月~10年,平均病程(4.4 $\pm$ 1.2)年;病情程度:轻度38例,中度25例。两组基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的危险因素防治(如调血脂、抗血小板、抗高血压、控制糖尿病)、改善脑循环、神经保护等基础治疗。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液,4 g加入250 mL生理盐水中均匀混合后给药,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注清开灵注射液,40 mL用250 mL生理盐水充分稀释后给药,1次/d。两组均连续治疗14 d。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[6]</sup>

临床基本控制:疗效指数(N) $\geq 85\%$ ;显著进步:50% $\leq N < 85\%$ ;进步:20% $\leq N < 50\%$ ;无变化: $N < 20\%$ ;恶化: $N > -20\%$ 。

$N = (\text{治疗后 MMSE 评分} - \text{治疗前 MMSE 评分}) / \text{治疗}$

前 MMSE 评分×100%

总有效率 = (临床基本控制 + 显著进步 + 进步) / 总例数

### 1.5 观察指标

(1) MMSE<sup>[7]</sup>: 用于评估患者总体认知功能, 本量表包含定向、注意计算、视空间、记忆等多方面测验, 总分 0~30 分, 且认知功能越好评分越高。(2) NPI<sup>[8]</sup>: 用于评价患者精神行为症状, 本量表由妄想、攻击/激越、焦虑、漠不关心/情感淡漠、情绪不稳定/易激惹等 12 个行为条目构成, 每个条目得分为 0~12 分, NPI 总分为各条目得分之和 (0~144 分), 分数越高说明精神行为异常越严重。(3) 日常生活能力量表 (ADL)<sup>[9]</sup>: 用于评估患者日常能力, 本量表共包括工具性日常生活自理能力 (有购物、做家务、服药、自己理财等 8 项) 和躯体生活自理能力 (进食、梳洗、上厕所等 6 项) 两方面内容的评价, ADL 总分 14~56 分, 日常能力越高得分越低。(4) 脑血流动力学参数测定: 运用彩色多普勒超声诊断系统分析颈内动脉与椎动脉收缩期最大峰值流速 ( $V_{max}$ ) 和平均血流量 ( $Q_m$ )。(5) 血清指标检测: 于治疗前后清晨对每位患者各采集 1 次空腹肘静脉血 6 mL, 离心后获取血清样本, 放入 -80℃ 冰箱中保存, 待检; 仪器选用全自动生化分析仪 (日本东芝, 型号 TBA-40FR), 其中白介素 (IL) -1 $\beta$ 、血管内皮生长因子 (VEGF)、tau 蛋白均运用酶联免疫法检测, 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 采用免疫比浊法测定, 丙二醛 (MDA) 选用硫代巴比妥酸法测定; 各指标检测试剂盒均由

北京雷根生物提供, 步骤参照各配套说明书执行。

### 1.6 不良反应

用药后详细监测、记录每位患者药物不良反应 (包括恶心、头晕、睡眠紊乱等) 的发生情况。

### 1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 21.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床基本控制 9 例, 显著进步 18 例, 进步 23 例, 总有效率为 79.4%; 治疗组基本基本控制 12 例, 显著进步 21 例, 进步 25 例, 总有效率为 97.1%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组相关量表评分比较

治疗后, 两组 MMSE 评分显著增高, 但 NPI、ADL 评分显著减低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 MMSE 评分显著高于对照组, NPI、ADL 评分均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组脑血流动力学参数比较

治疗后, 两组颈内动脉和椎动脉的  $V_{max}$ 、 $Q_m$  较治疗前均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组颈内动脉和椎动脉的  $V_{max}$ 、 $Q_m$  显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床基本控制/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	63	9	18	23	13	0	79.4
治疗	63	12	21	25	5	0	97.1*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 MMSE、NPI、ADL 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on MMSE, NPI, and ADL scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MMSE 评分		NPI 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	18.21 ± 3.05	20.43 ± 3.36*	115.38 ± 10.63	89.57 ± 9.72*	42.65 ± 5.87	34.73 ± 4.91*
治疗	63	18.07 ± 3.24	23.56 ± 2.87* <sup>▲</sup>	112.73 ± 11.05	73.58 ± 8.23* <sup>▲</sup>	43.12 ± 6.24	29.62 ± 4.32* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组 IL-1β、hs-CRP、MDA、VEGF、tau 蛋白比较

治疗后，两组 IL-1β、hs-CRP、MDA、tau 蛋白水平均显著降低，血清 VEGF 水平均显著上升，同

组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组 IL-1β、hs-CRP、MDA、tau 蛋白显著低于对照组，血清 VEGF 水平显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 3 两组脑血流动力学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of cerebral hemodynamic parameters between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	颈内动脉		椎动脉	
			$V_{max}/(cm \cdot s^{-1})$	$Q_m/(cm^3 \cdot min^{-1})$	$V_{max}/(cm \cdot s^{-1})$	$Q_m/(cm^3 \cdot min^{-1})$
对照	63	治疗前	41.03 ± 6.72	365.85 ± 51.04	19.38 ± 4.20	103.76 ± 16.74
		治疗后	43.65 ± 5.89*	387.17 ± 48.29*	21.12 ± 3.87*	109.47 ± 15.32*
治疗	63	治疗前	39.89 ± 6.31	359.79 ± 53.63	20.43 ± 3.96	100.58 ± 15.82
		治疗后	46.27 ± 4.68*▲	404.67 ± 45.28*▲	23.20 ± 3.21*▲	115.84 ± 12.39*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 IL-1β、hs-CRP、MDA、VEGF、tau 蛋白比较

Table 4 Comparison on IL-1β, hs-CRP, MDA, VEGF and tau proteins between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-1β/(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·L <sup>-1</sup> )	VEGF/(nmol·L <sup>-1</sup> )	tau 蛋白/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	63	治疗前	28.63 ± 5.72	5.48 ± 1.32	9.43 ± 2.10	8.29 ± 1.75	202.65 ± 46.19
		治疗后	24.27 ± 4.54*	3.68 ± 0.74*	6.32 ± 1.43*	11.67 ± 1.84*	175.53 ± 40.41*
治疗	63	治疗前	29.84 ± 6.15	5.56 ± 1.27	9.26 ± 2.25	8.08 ± 1.69	197.48 ± 44.23
		治疗后	21.34 ± 3.79*▲	2.87 ± 0.53*▲	4.88 ± 1.07*▲	13.93 ± 1.57*▲	158.47 ± 38.76*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 两组不良反应比较

治疗后，对照组恶心 1 例，头晕 1 例，睡眠紊乱 1 例，不良反应发生率为 4.8%；治疗组恶心 2 例，头晕 2 例，不良反应发生率为 6.3%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

血管性痴呆是常见的痴呆类型，属非变性病痴呆，本病临床特点为发病年龄相对较早、病程呈阶段性恶化、起病较急、认知功能损害为局灶性、情绪不稳较为突出等。血管性痴呆的病因较多，包括缺血缺氧性低灌注、脑组织出血性病损、脑动脉闭塞所致的多发性梗死、皮质下白质病变及各种炎症性脑血管病等。目前血管性痴呆药物治疗的现状为胆碱酯酶抑制剂（有多奈哌齐、卡巴拉汀等）、兴奋性氨基酸受体拮抗剂（美金刚）、中药干预（鼠尾草提取物、银杏叶提取物）、脑代谢赋活剂（茴拉西坦、奥拉西坦）、抗氧化剂（雌激素、维生素 E）、其他（尼莫地平、尼麦角林）等<sup>[10]</sup>。奥拉西坦为吡拉西坦类似物，可通过促进磷酸乙醇胺及磷脂酰胆碱合成，选择性作用于大脑皮层和海马，提高大脑中三

磷酸腺苷（ATP）与二磷酸腺苷（ADP）比值、增加脑组织中核酸及蛋白质合成，继而发挥激活、促进或保护神经元功能恢复的作用，现已广泛用于各种痴呆的临床治疗<sup>[11]</sup>。

血管性痴呆可归属于中医学“健忘”“呆证”等范畴。中医理论认为素体因肾精亏虚、痰浊内停、瘀血内阻等原因致脑失髓充、髓海浑浊、脑髓渐空，蒙阻脑窍，扰乱神明，故而发病。清开灵注射液为中药注射剂，主要成分为胆酸、猪去氧胆酸、水牛角、板蓝根、金银花、黄芩苷等，有化痰通络、镇惊安神、醒神开窍之功，这与血管性痴呆的中医基本病机要点正好切合。现代药理研究证实，清开灵注射液具有降低血脑屏障通透性、拮抗脑组织氧化应激损伤、改善学习记忆能力、降血脂、调节血管内皮功能、抗炎、抑制神经元变性坏死等多种药理作用<sup>[12-13]</sup>，正逐渐用于脑保护的辅助治疗。

本研究中，治疗组总有效率为 92.1%，明显高于对照组 79.4%；且治疗组治疗后 MMSE 评分较对照组同期均显著更高，NPI、ADL 评分均显著更低；提示血管性痴呆采用清开灵注射液联合奥拉西坦对

提高认知功能、改善精神行为状态、增强日常生活能力等更有利。此外本研究中两组用药后均以恶心、头晕等轻微药物不良反应为主，且不良反应发生率均较低；说明血管性痴呆患者对本联合疗法的耐受性良好。

患者脑组织供血不足，可引起缺血缺氧性改变，最终导致认知、人格或情感等各方面功能消失或减退，颈内动脉及椎动脉血流状态可有效反映颅脑血供情况。研究显示，脑血流低灌注状态是诱发血管性痴呆的重要因素，呈现为颈内动脉、椎动脉血流下降<sup>[14]</sup>。IL-1 $\beta$  为促炎因子，当脑缺血时会使局部脑组织中的神经元和内皮细胞被激活，再通过释放 IL-1 $\beta$  等关键炎症因子触发炎症反应，继而损伤中枢神经系统<sup>[15]</sup>。文献称 hs-CRP 参与了血管性痴呆的发生发展，且与患者病情严重程度相关，即病情越重血中 hs-CRP 水平越高<sup>[16]</sup>。在血管性痴呆的病理损伤中氧化应激发挥了重要作用，神经元细胞膜因氧自由基作用而出现不饱和脂肪酸过度氧化、Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATP 酶活力下降、N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体表达异常等病理改变，从而引起神经功能损伤<sup>[17]</sup>。VEGF 有神经保护作用，但在血管性痴呆的细胞凋亡及血管损伤过程中，VEGF 表达被抑制，处于低表达状态<sup>[18]</sup>。tau 蛋白属微管相关蛋白，正常生理状态下在脑细胞中表达，以维持微管稳定；当脑组织因淀粉样蛋白异常沉积而遭受神经毒性作用，进而诱发一系列氧化应激和炎症反应，引起血脑屏障通透性增加，致使大量 tau 蛋白释放入血，造成血中 tau 蛋白水平增高<sup>[19]</sup>。本研究中与对照组同期比较，治疗组治疗后颈内动脉及椎动脉  $V_{max}$ 、 $Q_m$  值和血清 VEGF 水平均显著更高，血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、MDA、tau 蛋白水平均显著更低；可见清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的效果切实。

综上所述，清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆具有较好的临床疗效，能明显改善患者认知功能，增加脑血流灌注，减轻炎症及氧化应激损伤，具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] 侯晓丽. 血管性痴呆 160 例临床表现及治疗分析 [J]. 系统医学, 2017, 2(16): 38-41.  
 [2] 魏常娟. 血管性痴呆治疗的现状及进展 [J]. 饮食保健,

2016, 3(8): 247-248.  
 [3] 宋艳玲, 刘晓娟, 李柏娜. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1441-1445.  
 [4] 马维娜, 孟拥军. 清开灵的作用机制及临床应用进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(23): 4664-4667.  
 [5] Roman G C, Tatemichi T K, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop [J]. *Neurol*, 1993, 43(2): 250-260.  
 [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] Folstein M F, Robins L N, Helzer J E. The Mini-Mental state Examination [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40(7): 812.  
 [8] Cummings J L. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients [J]. *Neurol*, 1997, 48 (5 Suppl 6): S10-S16.  
 [9] Lawton M P, Brody E M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living [J]. *Gerontologist*, 1969, 9(3): 179-186.  
 [10] 骆迪, 毕齐. 血管性痴呆的药物治疗研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(5): 423-426.  
 [11] 杜杰. 奥拉西坦的基础研究和临床应用相关性评价 [J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(5): 617-620.  
 [12] 徐丽荣, 马世彬, 李澎涛, 等. 清开灵有效组份对局灶性脑缺血大鼠脑组织细胞间黏附分子表达的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(6): 666-669.  
 [13] 范建华. 清开灵注射液临床和药理研究进展 [J]. 中药药导报, 2011, 17(2): 96-98.  
 [14] 李永杰, 陈倬. 应用彩色多普勒超声检测脑血流灌注评价血管性痴呆 [J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(4): 248-249.  
 [15] 张萍, 张帆, 顾仁骏. 血管性痴呆患者血清白细胞介素水平变化的临床意义 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(6): 562-562.  
 [16] 侯国勇. 血管性痴呆与超敏 C 反应蛋白相关性研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(12): 1276-1278.  
 [17] 徐新蕾, 蔡德亮. 氧化应激指标与血管性痴呆的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3887-3889.  
 [18] 李运刚, 李建军, 周雪梅. 老年血管性痴呆患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的变化及相关性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(11): 698-700.  
 [19] 胡仁琳, 唐智敏, 张细六, 等. 血清  $\beta$  淀粉样蛋白与 tau 蛋白在血管性痴呆早期诊断中的临床意义分析 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(5): 817-818.