

口服中成药辅助治疗血管性痴呆的网状 Meta 分析

史梦龙¹, 赵敏^{2*}, 张杰², 孙田烨¹, 蒋亚楠¹, 董紫琪¹, 李艺鸣¹

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 基于频率学网状 Meta 分析评价不同中成药辅助治疗血管性痴呆的有效性及其安全性。**方法** 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、SinoMed、EMbase、PubMed、Cochrane Library 数据库收录的中成药联合胆碱酯酶抑制剂或 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂治疗血管性痴呆的随机临床试验 (randomized clinical trial, RCT), 检索时限为建库至 2021 年 1 月。2 名调查员进行独立文献筛选、数据提取并对 RCT 进行偏倚风险评价, 用 RevMan5.4、Stata/MP15.1 进行数据分析。**结果** 最终纳入 30 个 RCT, 涉及天智颗粒、养血清脑颗粒、银杏叶、脑心通胶囊、脑脉泰胶囊、脉血康胶囊、复方海蛇胶囊、脉血疏口服液 8 种中成药。网状 Meta 分析结果显示: ①改善认知功能[简易智力状态评分量表 (mini-mental state examination, MMSE)] 方面, 最优的前 3 种方案为化学药联合脑心通胶囊 (88.2%) > 联合脑脉泰胶囊 (78.6%) > 联合天智颗粒 (56.3%); ②治疗有效率方面, 最优的前 3 种方案为化学药联合复方海蛇胶囊 (86.4%) > 联合脉血康胶囊 (73.3%) > 联合脑心通胶囊 (72.3%); ③提高日常生活能力方面, 最优的前 3 种方案为化学药联合银杏叶 (90.2%) > 联合脑心通胶囊 (71.7%) > 联合养血清脑颗粒 (65.3%); ④改善痴呆程度[蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA)] 方面, 最优的前 3 种方案为化学药联合脑心通胶囊 (99.9%) > 联合天智颗粒 (67.7%) > 联合脑脉泰胶囊 (57.3%); ⑤安全性方面, 最优的前 3 种方案为化学药联合银杏叶 (62.8%) > 联合复方海蛇胶囊 (62.2%) > 单用化学药 (60.1%)。**结论** 中成药联合化学药在治疗有效率、改善认知功能、提高日常生活能力、减少临床痴呆程度方面均优于单用化学药, 且未发现增加不良反应的风险。但由于纳入研究方法学质量偏低, 结论仍待高质量的研究加以验证。

关键词: 中成药; 血管性痴呆; 网状 Meta 分析; 天智颗粒; 养血清脑颗粒; 银杏叶; 脑心通胶囊; 脑脉泰胶囊; 脉血康胶囊; 复方海蛇胶囊; 脉血疏口服液

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)13-3994-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.13.022

Network Meta-analysis of oral Chinese patent medicine in adjuvant treatment of vascular dementia

SHI Meng-long¹, ZHAO Min², ZHANG Jie², SUN Tian-ye¹, JIANG Ya-nan¹, DONG Zi-bei¹, LI Yi-ming¹

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of different oral Chinese patent medicine in the treatment of vascular dementia (VaD) with Frequency Network Meta-analysis. **Methods** The Randomized controlled trials of Chinese patent medicines for VaD were searched from databases such as CNKI, SinoMed, Wanfang, VIP, PubMed, EMbase and Cochrane Library databases by computer from the establishment of the database to January 2021. Two investigators conducted independent literature screening, data extraction and RCTs bias risk assessment. The data were analyzed by RevMan5.4 and Stata/MP15.1. **Results** Eight kinds of Chinese patent medicines and 30 RCTs were included: Tianzhi Granule (天智颗粒), Yangxue Qingnao Granule (养血清脑颗粒), Yinxingye (银杏叶), Naoxintong Capsule (脑心通胶囊), Naomaitai Capsule (脑脉泰胶囊), Maixuekang Capsule (脉血康胶囊), Fufang Haishe Capsule (复方海蛇胶囊), and Maixueshu Oral Liquid (脉血疏口服液). The results of the network Meta-analysis indicated that in terms of improving cognitive function (mini-mental state examination, MMSE), the top three optimal medication

收稿日期: 2021-02-23

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1703502); 河南省中医药科学研究专项 (2018JDZX111, 2019JDZX2007, 2019ZYBJ03)

作者简介: 史梦龙, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑血管疾病。E-mail: sml13523427291@163.com

*通信作者: 赵敏, 博士生导师, 教授, 研究方向为中医药防治脑血管疾病。E-mail: byts1969@126.com

regimens were Western medicine combined with Naoxintong Capsule (88.2%)>combined with Naomaitai Capsule (78.6%)>combined with Tianzhi Granule (56.3%); In terms of treatment efficiency, the top three optimal medication regimens were Western medicine combined with Fufang Haishe Capsule (86.4%)>combined with Naoxuekang Capsule (73.3%)>combined with Naoxintong Capsule (72.3%); In terms of improving daily self-care ability (ADL), the top three optimal medication regimens were Western medicine combined with Yinxingye (90.2%)>combined with Naoxintong Capsule (71.7%)>combined with Yangxue Qingnao Granule (65.3%); In terms of improving cognitive function (MoCA), the top three optimal medication regimens were Western medicine combined with Naoxintong Capsule (99.9%)>combined with Tianzhi Granule (67.7%)>combined with Naomaitai Capsule (57.3%); In terms of safety, the top three optimal medication regimens were Western medicine combined with Yinxingye (62.8%)>combined with Fufang Haishe Capsule (62.2%)>Western medicine alone (60.1%). **Conclusion** The results showed that Chinese patent medicine combined with Western medicine was superior to western medicine alone in terms of treatment efficiency, improvement of cognitive function, improvement of daily living ability, and reduction of clinical dementia, and no risk of increased adverse reactions has been found. However, because of the low methodological quality of the included studies, the conclusions need to be verified by high-quality studies.

Key words: Chinese patent medicine; vascular dementia; network Meta analysis; Tianzhi Granule; Yangxue Qingnao Granule; Yinxingye; Naoxintong Capsule; Naomaitai Capsule; Maixuekang Capsule; Fufang Haishe Capsule; Maixueshu Oral Liquid

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是由多种脑血管因素 (缺血、出血和缺氧等) 造成脑组织损害, 进而形成以认知功能减退为特征的临床综合征。常表现为获得性认知障碍和智能损伤^[1-2]。调查显示 VaD 已成为继阿尔茨海默病的第 2 大常见痴呆类型, 我国 60 岁及以上人群 VaD 患病率约为 2.44%^[3]; 全世界 65 岁以上人群 VaD 发病率高达 5%~10%。随着人口老龄化加剧及有效治疗的缺乏, 预计 2050 年 VaD 患者将增加 3 倍^[4-5]。VaD 具有明确的危险因素如卒中复发、糖尿病、高血压等, 是当前唯一可预防的痴呆类型^[6], 然而目前的治疗仍着重于 1 级及 2 级预防策略, 已患 VaD 的患者则无有效根治方法, 主要依赖胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体拮抗剂延缓病情发展; 而化学药作用机制较为单一, 难以达到多靶点的治疗目的。因而探索行之有效的 VaD 治疗方案具有重要意义^[7-8]。

中成药是在中医理论指导下结合现代医学技术, 广泛运用于临床并被证明具有明确临床疗效和安全性的成方中药制剂, 具有便于贮藏、携带和服用的特点。随着临床研究的深入, 越来越多的证据显示复方制剂在 VaD 的治疗中发挥着重要作用, 能有效提高治疗有效率、改善认知功能并减少临床痴呆程度^[9-11], 但此类药物较多且疗效尚存差异, 不同中成药间又缺乏直接比较证据。网状 Meta 分析可基于直接比较和间接比较, 评价多个干预措施的疗效差异, 并对不同干预措施进行排序。因此, 本研究借助系统评价及其延伸网状 Meta 分析, 从治疗有效率、改善认知功能、提高日常生活能力、减

少临床痴呆程度及安全性 5 方面对治疗 VaD 的中成药进行对比排序, 以期临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究对象 符合国际或国内 VaD 诊断标准^[12-15]的患者。

1.1.2 干预措施 为保证纳入研究间的同质性, 化学药参考《2019 年中国血管性认知障碍诊治指南》^[2]推荐用药, 包括胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂, 即盐酸多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、盐酸美金刚。试验组为中成药联合化学药, 对照组为化学药联合另一种中成药、化学药联合安慰剂或单用化学药。2 组间针对其他基础疾病的治疗应保持一致, 口服中成药剂量应符合说明书要求, 口服化学药剂量应进行严格规定, 即多奈哌齐 (5~10 mg)、盐酸美金刚 (5~20 mg)、卡巴拉汀 (3~12 mg)、加兰他敏 (4 mg), 疗程不限。

1.1.3 结局指标 简易智力状态评分量表 (mini-mental state examination, MMSE)、有效率、日常生活自理量表 (activity of daily living, ADL)、蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessmen, MoCA)、安全性评价 (不良反应)。

1.1.4 研究类型 临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种限为中文和英文。

1.1.5 其他 为保证本研究检验效能, 所纳入中成药研究数量需≥2 篇; 本研究虽未在相关注册平台进行注册, 但实施过程中严格按照计划进行。

1.2 排除标准

诊断不明确; 数据错误或不完整; 重复发表研

究选最具代表性的 1 篇。

1.3 文献检索

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、SinoMed、PubMed、EMbase、The Cochrane Library 数据库收录的胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂联合中成药治疗 VaD 的 RCT,检索时限为建库至 2021 年 1 月 26 日。检索依据主题词结合自由词的方式,同时手工检索

中成药治疗 VaD 的相关 Meta 分析,对其参考文献进行筛选。

中文检索词:血管性痴呆、多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、美金刚等。英文检索词:vascular dementia、Donepezil、Galantamine、Rivastigmine、Memantine、Chinese patent medicine、traditional Chinese medicine、proprietary Chinese medicine 等。PubMed 检索策略见表 1。

表 1 PubMed 检索策略
Table 1 Search strategy of PubMed

序号	检索策略
#1	(Vascular Dementia [Title/Abstract]) OR (Vascular Dementias [Title/Abstract]) OR (Vascular Dementia, Acute Onset[Title/Abstract]) OR (Dementias, Vascular [Mesh])
#2	(Chinese patent medicine [Title/Abstract]) OR (traditional Chinese medicine [Title/Abstract]) OR (proprietary Chinese medicine [Title/Abstract])
#3	(Donepezil [Title/Abstract]) OR (Galantamine [Title/Abstract]) OR (Rivastigmine[Title/Abstract]) OR (Memantine[Title/Abstract])
#4	#1 AND #2 AND #3

1.4 文献筛选和资料提取

2 名调查员依据纳排标准用 Endnote 管理文献并用 Excel 提取数据,若产生分歧则由第 3 位研究者协助评判。首先用 Endnote 对导入文献进行初筛查重;然后阅读题目及摘要进行复筛,排除明显不符合纳入标准的文献;最后全文阅读可能符合的文献,以确定纳入定量分析的研究。对于原文中未报告的重要信息,将以电话或邮件的形式尝试与作者联系。提取内容包括①纳入文献的基本信息:题目、作者、发表时间;②纳入研究的基本特征:样本量,患者的性别、年龄、病程,药物剂量、疗程等;③结局指标;④偏倚风险因素:随机方法、分配隐藏、盲法等。

1.5 偏倚风险评价

2 名调查员遵循 Cochrane 手册 5.3 偏倚风险评估工具^[16]对纳入文献进行偏倚风险评估。该工具将对随机分配序列生成、分配隐藏、盲法干预、结果盲法评价、结局数据完整性、选择性报告研究及其他偏倚 7 个条目按“低风险”“风险未知”或“高风险”进行评估。

1.6 统计分析

本研究基于频率学框架用 Stata/MP15.1 的 mvmeta、network 程序包^[17-19]进行网状 Meta 分析,结局指标若为分类变量则用比值比 (odds ratio,

OR)、连续变量用加权均数标准差 (mean difference, MD),并均以效应值及其 95%可信区间 (credibility interval, CI) 表示。

用 RevMan 5.4 软件进行文献质量评价。网状关系图中点的大小表示该干预措施样本量的多少,连线的粗细表示干预措施间直接证据的多少;若关系图中存在闭合环,需用不一致性检验评估直接比较和间接比较结果间的一致程度,若无闭合环形成,可直接用一致性模型进行分析。用曲线下累积排序概率面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 对每项结局指标的干预措施进行排序,SUCRA 数值越大则该干预措施效果越好^[20]。绘制“比较-校正”漏斗图识别研究间是否存在小样本效应、纳入研究是否存在发表偏倚^[21]。

2 结果

2.1 文献检索和基本特征

初步检索获得相关文献 3475 篇,导入 Endnote 后去除 2001 篇重复文献,阅读题目及摘要后去除 1434 篇,阅读全文后纳入 30 篇^[22-51]进行定量分析,筛选流程见图 1。

依据纳入标准未有足够数量 RCT 的中成药不纳入统计分析,故本研究排除了灯盏生脉胶囊、复方苻蓉益智、复方丹参片、生脉胶囊、松龄血脉康胶囊等药物。对银杏叶片及银杏叶胶囊进行规范化

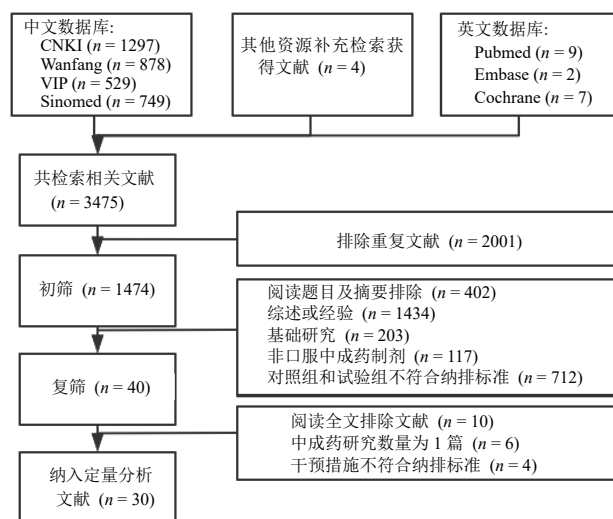


图 1 筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

命名，统一为银杏叶。

纳入的 30 项研究涉及天智颗粒、养血清脑颗粒、银杏叶、脑心通胶囊、脑脉泰胶囊、脉血康胶囊、复方海蛇胶囊、脉血疏口服液 8 种中成药。样本量为 2785 例，其中试验组 1405 例、对照组 1380 例，纳入研究基本特征见表 2。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的 30 项研究中有 9 项为随机数字表分组，18 项仅提及“随机”或未描述分组方式，3 项为就诊顺序分组；所有研究均未提及是否采用分配隐藏，是否对受试者、实施者及结局评价者实施盲法；研究数据完整性均较好；1 项研究存在选择性报告偏倚^[35]，为不良反应不完善导致无法纳入分析；大部分研究质量一般，不清楚是否存在其他偏倚。偏倚风险评价见图 2。

表 2 纳入研究基本特征

Table 2 Basic characteristics of included study

纳入文献	n/例		性别 (男/女)/例		年龄/岁		病程/年		干预措施		疗程
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	
李亚军等 ^[22]	30	30	21/9	19/11	61.5±4.2	60.9±5.5	—	—	TZ 5 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	12 周
武胜涛等 ^[23]	47	47	29/18	28/19	59.83±5.62	60.39±6.17	2.18±0.45	2.21±0.48	TZ 5 g tid+C	MJG 5~20 mg/d	4 周
刘雪辉等 ^[24]	40	40	22/18	21/19	66.47±6.51	64.11±7.96	1.75±0.46	1.81±0.51	TZ 5 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	90 d
杨金兰 ^[25]	41	41	24/17	22/19	65.6±7.1	66.3±6.6	—	—	TZ 5 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	24 周
钱志平 ^[26]	31	31	17/14	16/15	72.65±6.05	73.02±5.92	—	—	TZ 5 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	90 d
乔静等 ^[27]	46	40	24/22	24/16	71.4±6.9	69.2±8.1	2.5±0.7	2.4±0.6	YXQN 4 g tid+C	DNPQ 10 mg qd	3 月
茹琼琼 ^[28]	41	40	22/19	23/17	65.91±3.62	66.07±6.51	(12.08±2.15)个月	(12.27±2.07)个月	YXQN 4g tid+C	DNPQ 5 mg qd	48 周
胡玮等 ^[29]	50	50	—	—	—	—	—	—	YXQN 4 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	12 周
苗国印 ^[30]	79	79	42/37	39/40	62.33±4.45	66.14±2.65	6.8±2.5	5.87±3.12	YXY 0.4 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	2 月
高伟等 ^[31]	60	60	46/14	48/12	64.2±10.3	65.8±10.2	1.6±0.5	1.7±0.5	YXY 0.25 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	12 周
赵鸿雁等 ^[32]	55	55	—	—	63±7	64±6	—	—	YXY 19.2 mg tid+C	DNPQ 5 mg qd	12 周
徐艳祥 ^[33]	43	43	28/15	27/16	63.8±4.71	64.11±4.52	—	—	YXY 19.2 mg tid+C	DNPQ 5 mg qd	12 周
赵娟 ^[34]	20	20	16/4	18/2	66.2±2.3	65.3±3.1	—	—	YXY 0.5 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	8 周
马国华 ^[35]	36	36	21/15	23/13	62.5±5.1	62.7±5.2	2.48±0.6	(2.3±0.6)个月	YXY 1 粒 tid+C	MJG 5~20 mg/d	3 月
曾增灿等 ^[36]	30	30	19/11	20/10	64.02±5.45	64.06±5.41	(15.85±4.46)个月	(15.89±4.40)个月	YXY 1 粒 tid+C	MJG 5~20 mg/d	—
郑程程 ^[37]	50	46	28/18	28/18	72.1	72.1	1.8±0.9	1.8±0.9	NXT 1.2 g tid+C	MJG 5~20 mg/d	6 月
满斌等 ^[38]	47	47	—	—	60.48±6.73	60.61±6.85	2.89±0.74	2.91±0.75	NXT 1.2 g tid+C	MJG 5~20 mg/d	2 月
黄根宪等 ^[39]	32	32	21/11	21/11	76.4±7.8	74.0±5.8	2.98±6.1	3.15±5.6	NXT 1.2 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	8 周
骆图南等 ^[40]	104	96	58/46	54/42	65.7±5.4	66.1±4.7	—	—	NMT 1 g tid+C	MJG 5~20 mg/d	16 周
徐迎春 ^[41]	40	40	—	—	—	—	—	—	NMT 1g tid+C	MJG 5~20 mg/d	16 周
罗海东等 ^[42]	40	40	—	—	—	—	—	—	NMT 1 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	6 周
晋红宾等 ^[43]	59	58	40/19	38/20	64.5±6.08	65.41±6.03	(9.5±0.93)个月	(9.41±0.89)个月	NMT 1 g tid+C	MJG 5~20 mg/d	4 月
张春媛等 ^[44]	94	94	54/40	52/42	67.5±5.3	66.9±6.1	—	—	MXK 0.75 g tid+C	DNPQ 10 mg qd	12 周
温泽云 ^[45]	44	44	24/20	26/18	62.45±4.58	67.95±4.73	—	—	MXK 0.75 g tid+C	DNPQ 10mg qd	12 周

续表 2

纳入文献	n/例		性别 (男/女)/例		年龄/岁		病程/年		干预措施		疗程
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	
赵振强 ^[46]	45	45	24/21	26/19	64.7±3.6	65.5±4.2	—	—	MXK 0.75 g tid+C	DNPQ 10 mg qd	12 周
严永兴等 ^[47]	23	19	13/10	11/8	68.5±9.5	69.3±9.6	2.5±0.9	2.7±1.1	FFHS 0.9 g tid+C	DNPQ 5~10 mg qd	6 月
王铁虎 ^[48]	34	34	21/13	20/14	75.5±8.2	73.9±6.5	3.26±5.84	3.15±5.66	FFHS 0.9 g tid+C	DNPQ 5~10 mg qd	12 周
封野芳 ^[49]	53	53	27/26	29/24	72.1±5.7	73.9±5.8	1.8±1.7	2.4±1.5	FFHS 0.9 g tid+C	DNPQ 5 mg qd	3 月
尚亮等 ^[50]	32	31	22/10	23/8	77.5±5.3	76.9±6.1	—	—	MXS 10 mL tid	DNPQ 5 mg qd	12 周
曹冰清等 ^[51]	64	64	34/30	36/28	69.23±3.56	70.46±2.78	—	—	MXS 10 mL tid	DNPQ 5 mg qd	4 周

T-治疗组 C-对照组 TZ-天智颗粒 YXQN-养血清脑颗粒 YXY-银杏叶 NXT-脑心通胶囊 NMT-脑脉泰胶囊 MXK-脉血康胶囊 FFHS-复方海蛇胶囊 MXS-脉血疏口服液, 下表同 DNPQ-多奈哌齐 tid-3 次/d qd-1 次/d

T-treatment group C-control group TZ-Tianzhi Granules YXQN-Yangxue Qingnao Granules YXY-Yinxingye NXT-Naoxintong Capsule NMT-Naomaitai Capsules MXK-Maixuekang Capsule FFHS-Fufang Haishe Capsule MXS-Maixueshu Oral Liquid, same as below DNPQ-donepezil MJG-memantine hydrochloride tid-3 time/d qd-1 time/d

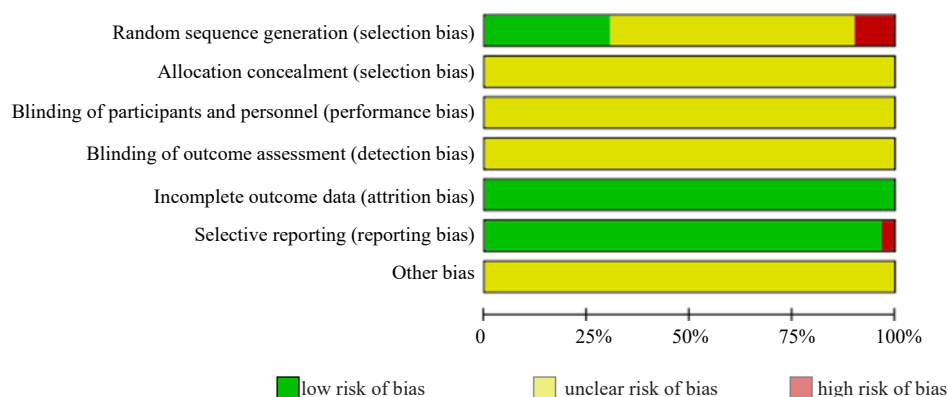


图 2 纳入研究的偏倚风险项目所占比例

Fig. 2 Percentage of projects at risk of bias included in study

2.3 传统 Meta 分析

对各结局指标进行传统 Meta 分析。部分干预措施间的比较存在较大异质性, 经亚组分析 (依据不同剂量、不同疗程等) 和敏感性分析 (逐一剔除法) 均未查询到明显异质性来源, 采用随机效应模型进行分析。结果显示在改善 MMSE 和总有效率方面, 8 种中成药联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂均优于对照组; 改善 ADL 评分方面养血清脑颗粒、银杏叶、脑心通胶囊、脑脉泰胶囊、复方海蛇胶囊联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂优于对照组; 改善 MoCA 评分方面天智颗粒、银杏叶、脑心通胶囊、脑脉泰胶囊联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂优于对照组; 安全性方面, 中成药联合化学药与单用化学药比较无统计学意义, 见表 3。

2.4 简易智力状态评分量表 (MMSE)

共 27 项研究报道了 MMSE 评分, 涉及 8 种中成药且无闭合环形成, 证据网络图见图 3。由于所

有中成药联合化学药的两两比较均为间接比较, 故不需要进行不一致性检验, 直接用一致性模型进行分析。网状 Meta 分析产生的 36 个两两比较中 8 个具有统计学意义, 结果显示相比于单用胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂, 脑心通胶囊、脑脉泰胶囊、天智颗粒、脉血疏口服液、银杏叶、养血清脑颗粒、复方海蛇胶囊、脉血康胶囊联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂疗效更佳, 见表 4。SUCRA 概率排序 (表 5) 显示脑心通胶囊联合化学药成为最佳干预措施的可能性最大, 概率排序为化学药联合脑心通胶囊 > 联合脑脉泰胶囊 > 联合天智颗粒 > 联合脉血疏口服液 > 联合银杏叶 > 联合养血清脑颗粒 > 联合复方海蛇胶囊 > 联合脉血康胶囊 > 单用化学药, 见图 4。

2.5 总有效率

共 25 项研究报道了总有效率, 涉及 8 种中成药且无闭合环形成, 证据网络图见图 5。用一致性模型进行网状 Meta 分析, 产生的 36 个比较中 8 个具

表 3 直接 Meta 分析

Table 3 Direct Meta analysis

干预措施	改善认知功能 (MMSE)		提高治疗有效率		改善日常生活能力(ADL)		减少痴呆程度(MoCA)		安全性 (不良反应)	
	研究数量	MD [95% CI]	研究数量	OR [95% CI]	研究数量	MD [95% CI]	研究数量	MD [95% CI]	研究数量	OR [95% CI]
TZ+C vs C	4	3.15 [2.52, 3.78] ¹⁾	5	3.27 [1.93, 5.52] ¹⁾	—	—	1	3.89 [2.84, 4.94] ¹⁾	4	3.90 [0.62, 24.45]
YXQN+C vs C	3	2.72 [1.89, 3.55] ¹⁾	3	3.26 [1.85, 5.76] ¹⁾	2	-3.46 [-4.82, -2.09] ¹⁾	—	—	—	—
YXY+C vs C	6	2.75 [2.35, 3.15] ¹⁾	5	3.47 [2.15, 5.61] ¹⁾	3	-4.97 [-5.96, -3.98] ¹⁾	2	2.16 [1.47, 2.86] ¹⁾	4	1.00 [0.50, 1.99]
NXT+C vs C	3	4.42 [3.88, 4.67] ¹⁾	3	4.42 [1.91, 10.23] ¹⁾	1	-4.03 [-7.01, -1.05] ¹⁾	2	6.15 [4.83, 7.47] ¹⁾	2	0.64 [0.10, 4.15]
NMT+C vs C	3	4.27 [3.88, 4.67] ¹⁾	2	2.48 [1.39, 4.44] ¹⁾	1	-1.92 [-3.71, -0.13] ¹⁾	1	3.59 [3.33, 3.85] ¹⁾	4	—
MXS+C vs C	3	2.16 [1.70, 2.62] ¹⁾	3	3.15 [1.86, 5.35] ¹⁾	—	—	—	—	—	—
FFHS+C vs C	3	3.24 [2.66, 3.82] ¹⁾	2	5.76 [2.23, 14.86] ¹⁾	2	-2.69 [-4.97, -0.42] ¹⁾	—	—	3	1.62 [0.79, 3.29]
MXS+C vs C	2	2.84 [1.98, 3.70] ¹⁾	2	2.34 [1.13, 4.82] ¹⁾	1	-2.09 [-4.78, 0.6]	—	—	1	0.84 [0.20, 3.45]

1)表示具有统计学意义, 下表同

1) represent statistically significant, same as below

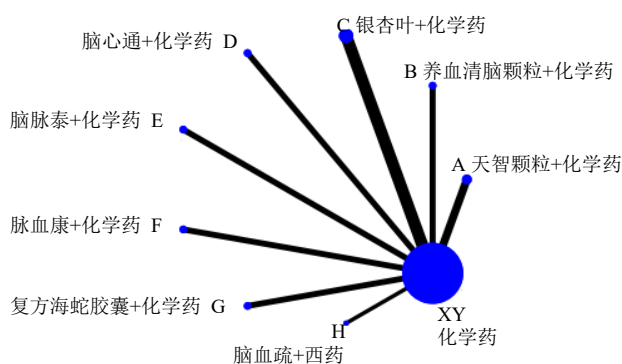


图 3 MMSE 的证据网络

Fig. 3 Network diagram of MMSE

有统计学意义, 结果显示相比于单用胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂, 复方海蛇胶囊、脉血康胶囊、脑心通胶囊、天智颗粒、银杏叶、养血清脑颗粒、脑脉泰胶囊、脉血疏口服液联合胆碱酯

酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂疗效更佳, 见表 6。SUCRA 概率排序结果 (表 5) 显示, 复方海蛇胶囊联合西药成为最佳干预措施的可能性最大, 概率排序为: 化学药联合复方海蛇胶囊 > 联合脉血康胶囊 > 联合脑心通胶囊 > 联合天智颗粒 > 联合银杏叶 > 联合养血清脑颗粒 > 联合脑脉泰胶囊 > 联合脑血疏口服液 > 单用化学药, 见图 6。

2.6 日常生活自理量表 (ADL)

共 10 项研究报道了 ADL 评分, 涉及 6 种中成药且无闭合环形成, 证据网络图见图 7。用一致性模型进行网状 Meta 分析, 产生的 21 个两两比较中 5 个具有统计学意义, 结果显示相比于单用化学药, 银杏叶、脑心通胶囊、养血清脑颗粒、复方海蛇胶囊联合化学药疗效更佳; 相比于脑脉泰胶囊联合化学药, 化学药联合银杏叶效果更佳, 见表 7。SUCRA

表 4 MMSE 的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta analysis of MMSE

干预措施	NXT+C	NMT+C	TZ+C	MXS+C	YXY+C	YXQN+C	FFHS+C	NXK+C	C
NXT+C	—								
NMT+C	1.57 (0.23, 10.49)	—							
TZ+C	2.99 (0.46, 19.41)	1.91 (0.35, 10.57)	—						
MXS+C	3.23 (0.36, 28.93)	2.06 (0.26, 16.15)	1.08 (0.14, 8.18)	—					
YXY+C	3.58 (0.64, 19.90)	2.28 (0.49, 10.66)	1.20 (0.27, 5.34)	1.11 (0.17, 7.25)	—				
YXQN+C	3.73 (0.49, 28.49)	2.38 (0.36, 15.73)	1.25 (0.20, 7.94)	1.15 (0.13, 10.15)	1.04 (0.19, 5.66)	—			
FFHS+C	3.87 (0.47, 32.13)	2.47 (0.34, 17.88)	1.29 (0.18, 9.09)	1.20 (0.12, 11.51)	1.08 (0.18, 6.59)	1.04 (0.13, 8.55)	—		
NXK+C	6.75 (0.95, 47.75)	4.31 (0.71, 26.20)	2.26 (0.39, 13.21)	2.09 (0.26, 17.11)	1.89 (0.38, 9.34)	1.81 (0.26, 12.56)	1.75 (0.23, 13.38)	—	
C	57.7 (13.52, 246.19) ¹⁾	36.83 (10.67, 127.17) ¹⁾	19.28 (5.90, 63.00) ¹⁾	17.86 (3.46, 92.29) ¹⁾	16.13 (6.47, 40.19) ¹⁾	15.47 (3.72, 64.27) ¹⁾	14.93 (3.15, 70.84) ¹⁾	8.55 (2.30, 31.77) ¹⁾	—

表 5 SUCRA 概率排序
Table 5 SUCRA probability ranking

干预措施	MMSE		ADL		MoCA		有效率		不良反应	
	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
天智颗粒+化学药	56.3	3	—	—	67.7	2	56.1	4	23.2	7
养血清脑+化学药	48.6	6	65.3	3	—	—	41.5	6	—	—
银杏叶+化学药	48.7	5	90.2	1	25.1	4	50.6	5	62.8	1
脑心通+化学药	88.2	1	71.7	2	99.9	1	72.3	3	53.4	5
脑脉泰+化学药	78.6	2	34.2	6	57.3	3	36.3	7	34.3	6
脉血康+化学药	29.0	8	—	—	—	—	73.3	2	—	—
复方海蛇+化学药	47.0	7	47.8	4	—	—	86.4	1	62.2	2
脑血疏+化学药	53.5	4	38.3	5	—	—	33.4	8	53.8	4
化学药	0	9	2.5	7	0	5	0.2	9	60.1	3

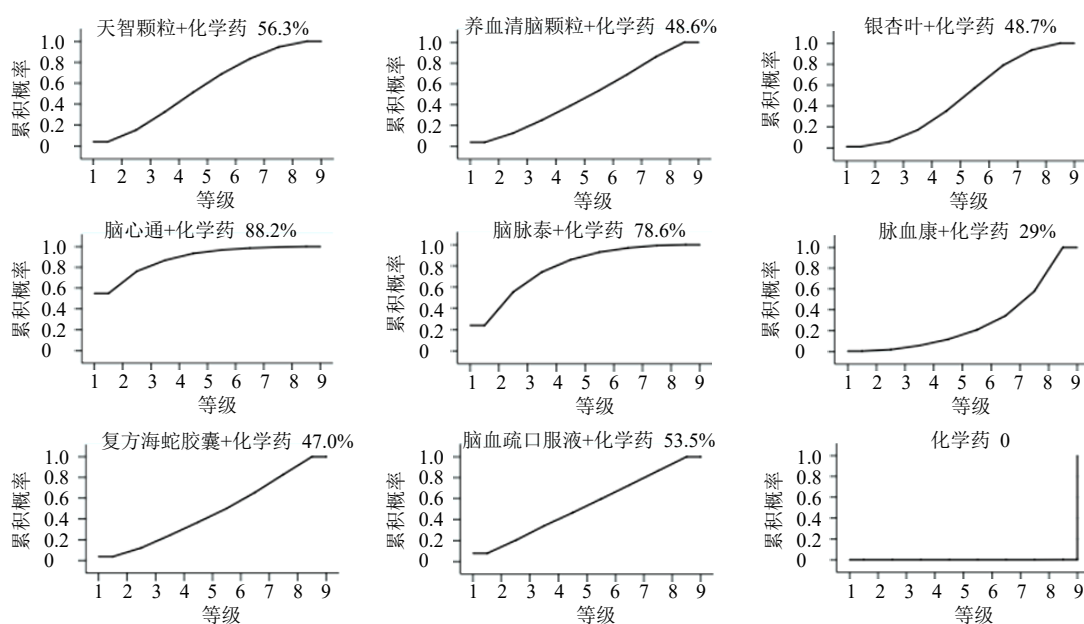


图 4 MMSE 的 SUCRA 曲线图

Fig. 4 SUCRA curve of MMSE

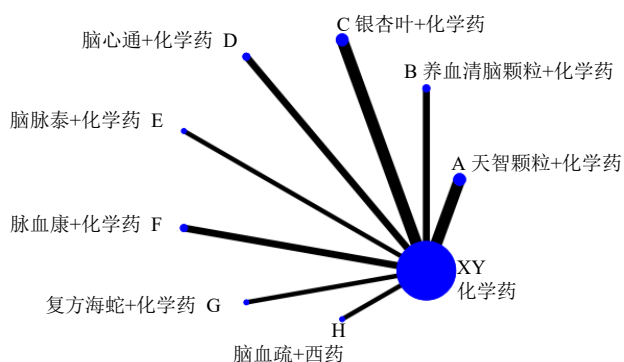


图 5 有效率的证据网络

Fig. 5 Network diagram of effective rate

排序结果（表 5）显示银杏叶联合化学药成为最佳干预措施可能性最大，概率排序为化学药联合银杏叶>联合脑心通胶囊>联合养血清脑颗粒>联合复方海蛇胶囊>联合脉血疏口服液>联合脑脉泰胶囊>单用化学药，见图 8。

2.7 蒙特利尔认知评估量表（MoCA）

共 6 项研究报道了 MoCA 评分，涉及 4 种中成药且无闭合环形成，证据网络图见图 9。用一致性模型进行网状 Meta 分析，产生的 10 个两两比较中 9 个有统计学意义，结果显示相比于单用化学药，化学药联合脑心通胶囊、联合天智颗粒、联合脑脉

表 6 有效率的网状 Meta 分析

Table 6 Network Meta analysis of effective rate

干预措施	FFHS+C	MXK+C	NXT+C	TZ+C	YXY+C	YXQN+C	NMT+C	MXS+C	C
FFHS+C	—								
MXK+C	1.42 (0.48, 4.21)								
NXT+C	1.35(0.38, 4.80)	0.95 (0.35, 2.58)							
TZ+C	1.78 (0.60, 5.29)	1.26 (0.59, 2.66)	1.33 (0.49, 3.60)						
YXY+C	1.89 (0.65, 5.49)	1.33 (0.64, 2.74)	1.40 (0.53, 3.73)	1.06 (0.51, 2.18)					
YXQN+C	2.15 (0.72, 6.44)	1.51 (0.70, 3.26)	1.60 (0.58, 4.39)	1.20 (0.56, 2.59)	1.14 (0.54, 2.39)				
NMT+C	2.31 (0.76, 7.04)	1.63 (0.74, 3.58)	1.72 (0.61, 4.80)	1.30 (0.59, 2.85)	1.22 (0.57, 2.62)	1.08 (0.48, 2.40)			
MXS+C	2.46 (0.75, 8.13)	1.73 (0.70, 4.27)	1.83 (0.60, 5.58)	1.38 (0.56, 3.39)	1.30 (0.54, 3.13)	1.15 (0.46, 2.86)	1.07 (0.42, 2.70)		
C	5.74 (2.22, 14.83) ¹⁾	4.04 (2.37, 6.89) ¹⁾	4.27 (1.83, 9.95) ¹⁾	3.22 (1.89, 5.46) ¹⁾	3.04 (1.86, 4.97) ¹⁾	2.67 (1.54, 4.65) ¹⁾	2.48 (1.39, 4.44) ¹⁾	2.33 (1.13, 4.82) ¹⁾	—

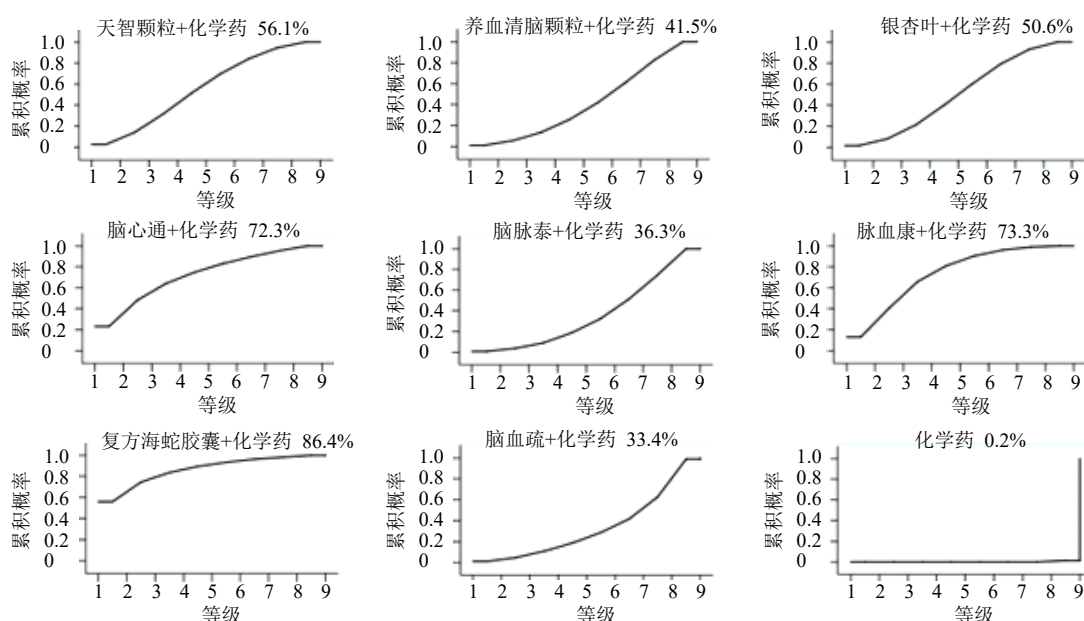


图 6 有效率的 SUCRA 曲线图

Fig. 6 SUCRA curve of effective rate

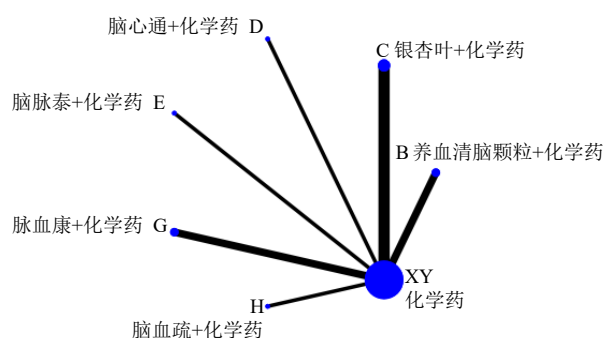


图 7 ADL 的证据网络

Fig. 7 Network diagram of ADL

泰胶囊、联合银杏叶疗效更佳；与银杏叶联合化学药相比，化学药联合脑心通胶囊、联合天智颗粒、

联合脑脉泰胶囊效果更佳；相比于化学药联合天智颗粒、联合脑脉泰胶囊，化学药联合脑心通胶囊效果更佳，见表 8。SUCRA 排序结果（表 5）显示脑心通胶囊联合化学药成为最佳干预措施的可能性最大，概率排序为化学药联合脑心通胶囊＞联合天智颗粒＞联合脑脉泰胶囊＞联合银杏叶＞单用化学药，见图 10。

2.8 安全性评价

共 18 项研究报道了不良反应发生情况，涉及 6 种中成药且无闭环形成，证据网络见图 11。用一致性模型进行网状 Meta 分析，产生的 21 个两两比较均无统计学意义，见表 9。SUCRA 排序结果（表 5）显示，银杏叶联合化学药成为最佳干预措施的可

表 7 ADL 指数网状 Meta 分析
Table 7 Network Meta analysis of ADL

干预措施	YXY+C	NXT+C	YXQN+C	FFHS+C	MXS+C	NMT+C	C
YXY+C	—						
NXT+C	0.43 (0.01, 15.33)	—					
YXQN+C	0.26 (0.02, 2.97)	0.61 (0.02, 22.70)	—				
FFHS+C	0.11 (0.01, 1.87)	0.25 (0.00, 14.21)	0.41 (0.02, 8.37)	—			
MXS+C	0.06 (0.00, 1.74)	0.14 (0.00, 11.10)	0.24 (0.01, 6.93)	0.57 (0.01, 26.09)	—		
NMT+C	0.05 (0.00, 0.75) ¹⁾	0.12 (0.00, 5.73)	0.20 (0.01, 3.03)	0.48 (0.02, 12.47)	0.84 (0.02, 32.04)	—	
C	0.01 (0.00, 0.04) ¹⁾	0.02 (0.00, 0.44) ¹⁾	0.03 (0.01, 0.16) ¹⁾	0.07 (0.01, 0.82) ¹⁾	0.12 (0.01, 2.33)	0.15 (0.02, 1.25)	—

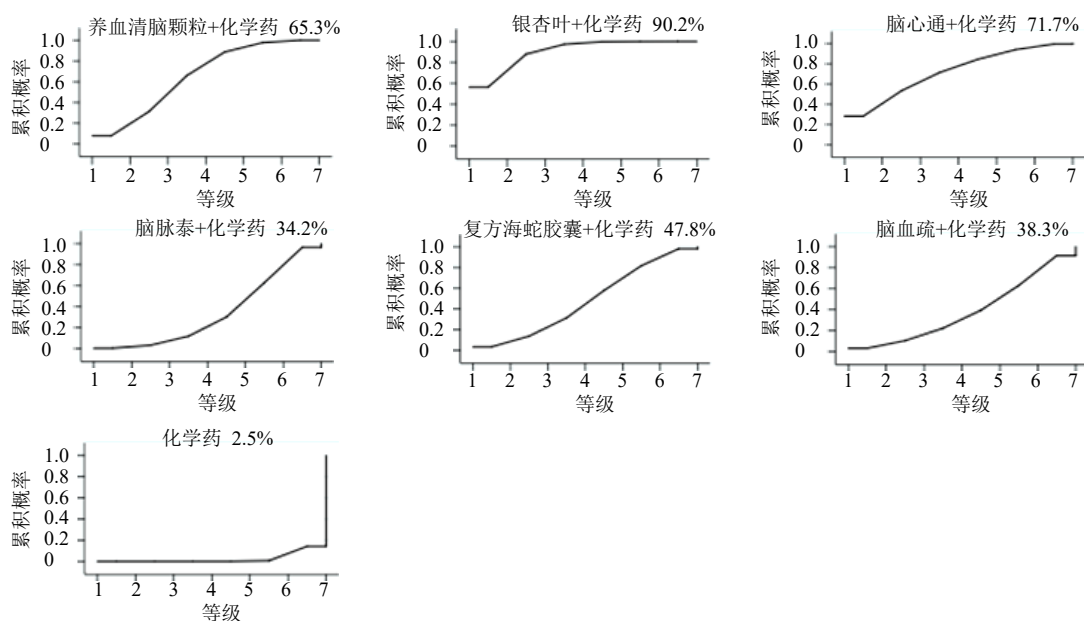


图 8 ADL 的 SUCRA 曲线图

Fig. 8 SUCRA curve of ADL

见图 12。

2.9 小样本效应评估

做不同中成药联合化学药在改善 MMSE 评分和总有效率方面的小样本效应评估。圆点代表纳入的各项研究，不同颜色表示不同的干预措施。比较-校正漏斗图显示大部分圆点对称分布于 $X=0$ 垂直线 2 侧，提示存在发表偏倚和小样本效应的可能性较小，见图 13。

3 讨论

VaD 是由一系列脑血管因素引发的脑功能障碍，临床治疗常从控制危险因素、改善认知治疗和对症治疗等方面入手，但由于目前尚无明确治疗 VaD 的特效药，且单种化学药作用机制往往较为单一，故探索行之有效的 VaD 治疗方案具有重要意

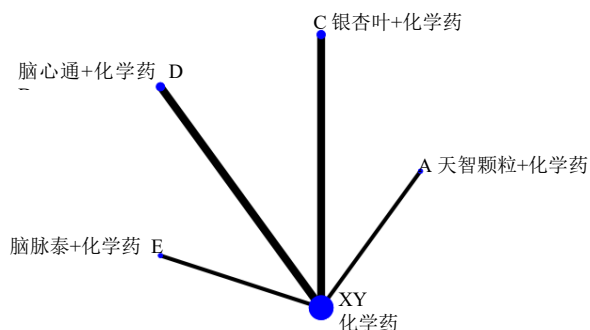


图 9 MoCA 的证据网络

Fig. 9 Network diagram of MoCA

能性最大，概率排序为化学药联合银杏叶>联合复方海蛇胶囊>单用化学药>联合脉血疏口服液>联合脑心通胶囊>联合脑脉泰胶囊>联合天智颗粒，

表 8 MoCA 指数网状 Meta 分析
Table 8 Network Meta-analysis of MoCA

干预措施	NXT+C	TZ+C	NMT+C	YXY+C	C
NXT+C	—				
TZ+C	9.59 (1.77, 51.97) ¹⁾				
NMT+C	12.93 (3.36, 49.75) ¹⁾	1.35 (0.46, 4.00)			
YXY+C	53.84 (12.10, 239.69) ¹⁾	5.62 (1.59, 19.84) ¹⁾	4.17 (1.98, 8.76) ¹⁾		
C	468.38 (124.89, 1756.5) ¹⁾	48.86 (17.04, 140.14) ¹⁾	36.23 (27.85, 47.15) ¹⁾	8.70 (4.34, 17.42) ¹⁾	—

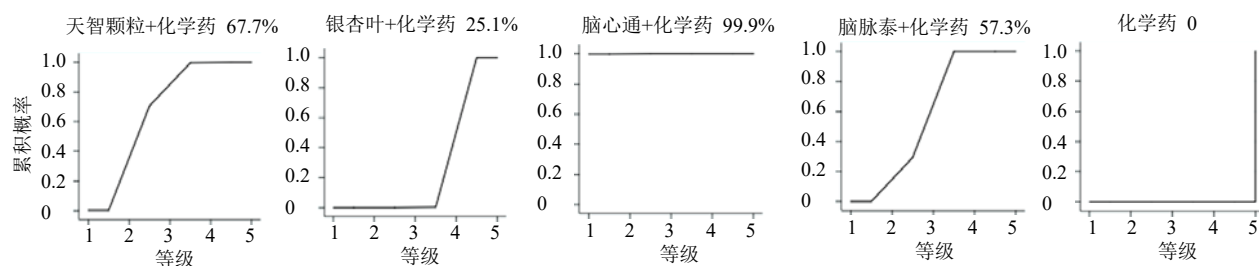


图 10 MoCA 的 SUCRA 曲线图

Fig. 10 SUCRA curve of MoCA

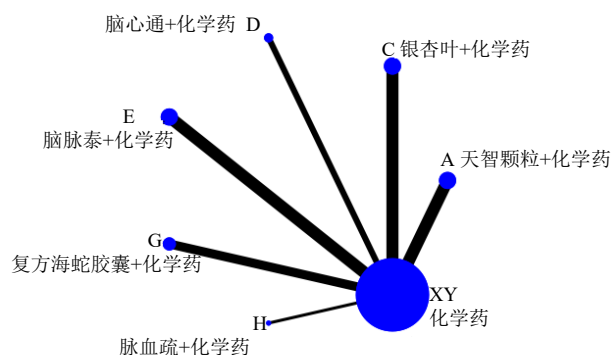


图 11 不良反应发生率的证据网络

Fig. 11 Network diagram of adverse effects rate

表 9 不良反应发生率的网状 Meta 分析

Table 9 Network Meta-analysis of adverse effects rate

干预措施	YXY+C	FFHS+C	C	MXS+C	NXT+C	NMT+C	TZ+C
YXY+C	—						
FFHS+C	1.06 (0.23, 4.87)						
C	0.94 (0.48, 1.84)	0.89 (0.23, 3.49)					
MXS+C	0.97 (0.02, 53.35)	0.91 (0.01, 59.83)	1.03 (0.02, 53.60)				
NXT+C	0.94 (0.05, 16.57)	0.89 (0.04, 19.83)	1.00 (0.06, 16.28)	0.97 (0.01, 122.10)			
NMT+C	0.62 (0.23, 1.67)	0.58 (0.12, 2.75)	0.65 (0.31, 1.37)	0.63 (0.01, 35.29)	0.65 (0.04, 11.72)		
TZ+C	0.40 (0.07, 2.20)	0.38 (0.05, 3.02)	0.42 (0.09, 2.04)	0.41 (0.01, 28.89)	0.42 (0.02, 10.43)	0.65 (0.11, 3.68)	—

较证据。本研究借助网状 Meta 分析对中成药辅助治疗 VaD 的相关指标进行排序，以期临床用药提供指导，为中医药参与 VaD 临床治疗提供循证

义。VaD 隶属于中医学“呆病”“痴呆”范畴，病位在脑，病性多为本虚标实，治疗多以活血通窍、开郁化痰、补虚扶正为主。现代研究发现基于中医药理论研制的中成药可发挥其多靶点、多环节治疗 VaD 的优势^[52]，脑心通可改善神经组织形态、抑制激活的星形胶质细胞数量，达到恢复脑功能、改善认知的目的^[53]；天智颗粒的有效成分能明显改善患者认知、行为和日常生活能力^[54]；复方海蛇胶囊、银杏叶能有效控制 VaD 的危险因素（调节血脂、抗动脉粥样硬化），同时起到神经保护作用^[55-56]。但由于此类药物较多，不同中成药间又缺乏直接比

医学证据。

本研究全面检索国内外相关文献，分别从治疗有效率、改善认知功能、提高日常生活能力、减少

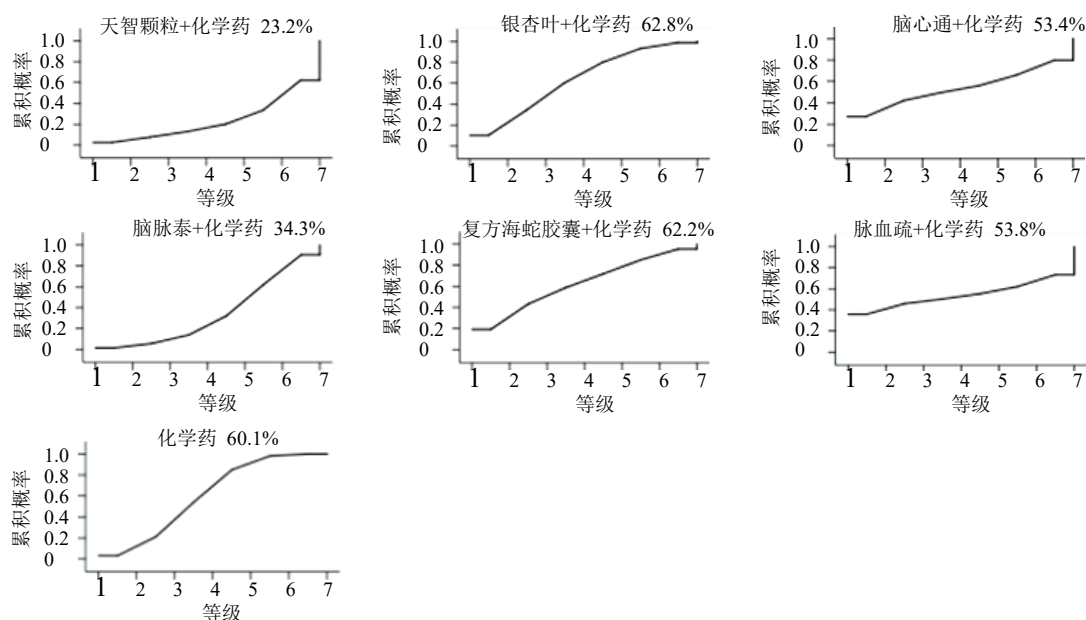


图 12 不良反应发生率等级 (Rank) 网状 Meta 分析结果

Fig. 12 Network Meta analysis of rank of adverse effects rate

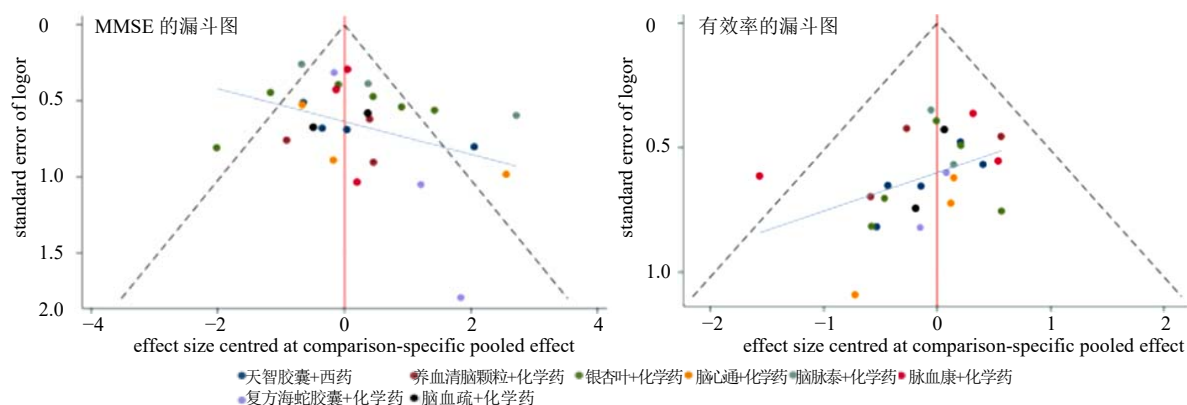


图 13 比较-校正漏斗图

Fig. 13 Comparison-correction funnel plot

痴呆程度及安全性 5 方面对 8 种常用中成药联合化学药治疗 VaD 进行分类讨论并排序。传统 Meta 分析通过直接比较检验各干预措施的有效性,结果显示,改善 MMSE 和总有效率方面,8 种中成药联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂均优于对照组;改善 ADL 方面养血清脑颗粒、银杏叶、脑心通胶囊、脑脉泰胶囊、复方海蛇胶囊联合化学药优于对照组;改善 MoCA 方面天智颗粒、银杏叶、脑心通胶囊、脑脉泰胶囊联合化学药优于对照组;安全性方面,所有中成药联合化学药均未发现有增加不良反应的风险。网状 Meta 通过间接比较检验各干预措施间的差异性,结果显示,改善认知功能 (MMSE) 方面,联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂最优的前 3 种方案为脑心通胶囊>脑脉泰

胶囊>天智颗粒;总有效率方面最优的前 3 种方案为复方海蛇胶囊>脉血康胶囊>脑心通胶囊;提高日常自理能力 (ADL) 方面最优的前 3 种为银杏叶>脑心通胶囊>养血清脑颗粒;改善认知功能 (MoCA) 方面最优的前 3 种为脑心通胶囊>天智颗粒>脑脉泰胶囊;安全性方面前 3 种为银杏叶>复方海蛇胶囊>单用化学药。

本研究结果显示不同中成药治疗 VaD 的作用靶点存在较大差异。胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂联合脑心通胶囊、联合天智颗粒在改善上述指标方面效果均较好,可达到多环节治疗 VaD 的目的;部分用药组合在不同结局指标中的排序差异较大,如复方海蛇胶囊虽在治疗有效率、改善痴呆程度方面疗效较佳,但在改善认知功能方面却存在

一定劣势；银杏叶虽在改善日常生活能力方面疗效较佳，但在其他方面却存在劣势。临床工作者可通过脑心通胶囊、天智颗粒联合化学药达到全方位、多环节治疗 VaD 的目的，亦可通过复方海蛇胶囊联合化学药、银杏叶联合化学药分别达到提高有效率、改善日常生活能力的目的。

研究的局限性：①纳入研究质量不高、方法学质量较低。仅 9 项研究提及随机数字表分组，所有研究均未提及是否采用分配隐藏及盲法，部分研究存在选择性报告偏倚的风险。在今后的研究中应重视研究方案的设计，明确随机方法、实施分配隐藏及盲法，严格按照国际 CONSORT 标准撰写实验报告，提高报告质量，减少偏倚风险；②纳入研究大部分为小样本研究，将会降低本研究的统计学效能，各研究未提供严格的样本量估算标准可能会影响研究的真实性。在今后的研究中应制定严格的样本量计算方法，设计严谨的、大样本量的临床研究，为临床应用提供高质量的证据；③中成药之间仅存在间接比较，直接比较证据的缺乏将影响研究的真实性。今后的研究应进一步探讨不同中成药与化学药联合治疗的优势，分别从改善认知功能、减少临床痴呆程度、提高日常生活能力等方面确立不同的用药组合，以更好地指导临床。

综上所述，中成药联合胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 受体拮抗剂治疗血管性痴呆疗效确切，不同用药组合作用靶点各不相同。但由于纳入研究的方法学质量偏低，结论仍待高质量的研究加以验证。

本研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)^[57]，无药品企业资助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wolters F J, Ikram M A. Epidemiology of vascular dementia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1542-1549.
- [2] 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2019(35): 2737-2744.
- [3] Wu Y T, Lee H Y, Norton S, et al. O4-04-02: Prevalence studies of dementia in mainland China, Hong Kong and Taiwan: A systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimer's Dement*, 2013, 9: 687-688.
- [4] 2020 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's Dementia*, 2020, 16(3): 391-460.
- [5] Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(25): 3326-3344.
- [6] 秦秀德, 康立源, 黄燕, 等. 治疗血管性痴呆中成药的临床分析 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(20): 1989-1992.
- [7] Tian J Z, Shi J, Wei M Q, et al. Efficacy and safety of Tianmabianchunzhigan in mild to moderate vascular dementia: Protocol of a randomized controlled IIa trial [J]. *Medicine*, 2018, 97(51): e13760.
- [8] Cognitive impairment Committee of Neurology branch of Chinese Medical Association, < Chinese guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment > Writing group. Guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment in China in 2019 [J]. *Nat Med J China*, 2019, 99(35): 2727-2744.
- [9] 陈欣欣, 金鑫瑶, 庞稳泰, 等. 复方丹参注射液联合西药治疗血管性痴呆有效性及安全性的系统评价 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 247-252.
- [10] 胡文悦, 韩振蕴, 马华萍, 等. 天智颗粒治疗血管性认知障碍疗效与安全性系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(19): 4766-4775.
- [11] 汪杰, 樊一桦, 周霞, 等. 常用复方及中药单体治疗血管性痴呆作用靶点的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(3): 181-184.
- [12] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* [M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 143.
- [13] McKhann 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(7): 939-944.
- [14] 钱采, 吕传真, 王新德. 血管性痴呆诊断标准草案 [J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4): 57.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91-99.
- [16] Higgins J P T, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2011, 343: d5928.
- [17] 汪徐林, 秦正积, 陆益花, 等. Stata 软件在网状 Meta 分析中的应用 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43(19): 3461-3464.
- [18] 张超, 陶华, 李胜, 等. 应用 Stata 软件 mvmeta 程序包实现网状 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(9): 1150-1159.
- [19] 张天嵩. Stata 软件 network 组命令在网状 Meta 分析中的应用 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(11): 1352-1356.
- [20] Salanti G, Ades A E, Ioannidis J P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: An overview and tutorial [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 163-171.
- [21] Riley R D, Higgins J P T, Deeks J J. Interpretation of

- random effects meta-analyses [J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2011, 342: d549.
- [22] 李亚军, 张书宁, 黄为, 等. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆肝阳上亢证的疗效观察 [J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(1): 78-79.
- [23] 武胜涛, 张羽, 李富慧, 等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4109-4112.
- [24] 刘雪辉, 曹平, 钟文, 等. 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 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 177-181.
- [25] 杨金兰. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(24): 115-116.
- [26] 钱志平. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆肝阳上亢证 31 例 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(10): 151-152.
- [27] 乔静, 卢泽民, 武蓓. 养血清脑颗粒对血管性痴呆的治疗价值探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 194-196.
- [28] 茹琼琼. 养血清脑颗粒联合盐酸多奈哌齐单倍剂量序贯疗法对血管性痴呆的临床疗效 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(1): 134-135.
- [29] 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(8): 190-191.
- [30] 苗国印. 银杏叶制剂联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的效果观察 [J]. 四川解剖学杂志, 2020, 28(1): 92-93.
- [31] 高伟, 李阳春, 汤雪丽. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶片对血管性痴呆患者认知功能及生活质量的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(19): 1723-1727.
- [32] 赵鸿雁, 徐超, 郑玉刚, 等. 银杏叶片联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床疗效观察 [J]. 实用医技杂志, 2020, 27(7): 837-839.
- [33] 徐艳祥. 银杏叶片联合多奈哌齐治疗血管性痴呆患者疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(18): 121-124.
- [34] 赵娟. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶胶囊治疗血管性痴呆 20 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(15): 79-80.
- [35] 马国华. 血管性痴呆应用银杏叶胶囊联合美金刚治疗的临床研究 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(1): 41-43.
- [36] 曾培灿, 肖颖秀. 银杏叶胶囊联合美金刚治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 临床医学工程, 2018, 25(11): 1477-1478.
- [37] 郑程程. 脑心通胶囊联合盐酸美金刚对血管性痴呆患者认知功能和疗效的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(9): 129-131.
- [38] 满斌, 刘延颖, 王琪, 等. 脑心通胶囊联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 979-983.
- [39] 黄根宪, 陆建兵. 脑心通胶囊联合多奈哌齐治疗血管性痴呆 32 例 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(10): 775-776.
- [40] 骆图南, 余小骊. 脑脉泰联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆的疗效 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2013, 53(1): 50-53.
- [41] 徐迎春. 脑脉泰联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆的临床疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(13): 41-43.
- [42] 罗海东, 罗海龙. 脑脉泰胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(4): 72-73.
- [43] 晋红宾, 崔金凤, 常连选. 盐酸美金刚联合脑脉泰胶囊对早期血管性痴呆患者认知功能及智力的影响 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2019, 41(4): 293-294.
- [44] 张春媛, 戴艳萍, 李军, 等. 脉血康联合多奈哌齐治疗血管性痴呆 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 62-63.
- [45] 温泽云. 脉血康联合多奈哌齐治疗血管性痴呆 [J]. 东方食疗与保健, 2018(1): 82.
- [46] 赵振强. 脉血康联合多奈哌齐治疗血管性痴呆 [J]. 养生保健指南, 2017(12): 294.
- [47] 严永兴, 梁丽贞, 周智林. 复方海蛇胶囊及盐酸多奈哌齐联合治疗血管性痴呆的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(10): 887-890.
- [48] 王轶虎. 多奈哌齐联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆 68 例 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(7): 488-489.
- [49] 封野芳. 多奈哌齐联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 2016, 24(6): 21-22.
- [50] 尚亮, 张静, 苗青, 等. 脑血疏口服液联合多奈哌齐治疗老年轻中度血管性痴呆疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 107-108.
- [51] 曹冰清, 殷董, 宋允章, 等. 脑血疏口服液联合多奈哌齐、尼莫地平治疗血管性痴呆的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(15): 2131-2134.
- [52] 蔡颖颖, 蒋卫民. 中医药干预血管性认知障碍的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1837-1841.
- [53] 王海燕, 周惠芬, 何昱, 等. 脑心通胶囊对缺氧缺血性脑微血管内皮细胞的保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3318-3325.
- [54] 蒋巧姝, 杨阿莉, 蒋珊, 等. 天智颗粒治疗轻中度血管性痴呆肝阳上亢证的疗效与安全性观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(5): 490-494.
- [55] 朱燕平, 寇雪莲, 何松彬, 等. 高压氧联合复方海蛇胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力行为学的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(1): 18-22.
- [56] 李思佳, 耿剑亮, 张悦, 等. 银杏药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 731-741.
- [57] Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, et al. Mapping of reporting guidance for systematic reviews and meta-analyses generated a comprehensive item bank for future reporting guidelines [J]. *J Clin Epidemiol*, 2020, 118: 60-68.

[责任编辑 潘明佳]