

·临床·

口服中成药干预血管性痴呆的临床研究证据图分析

韩瑾^{1,2}, 孙永康^{1,3}, 徐方飏⁵, 宋研博^{1,2}, 吴易俊^{1,2}, 王新志^{1,3,4*}

- (1. 河南中医药大学第一附属医院 脑病中心, 河南 郑州 450099;
2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046;
3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046;
4. 河南省中医药科学院 脑病研究所, 河南 郑州 451163;
5. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

[摘要] 该研究旨在系统检索与梳理口服中成药治疗血管性痴呆(VaD)的临床研究证据,了解该领域现有证据分布及质量。通过检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、EMbase、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库,检索时间自建库至2024年11月5日口服中成药治疗VaD的临床研究,采用证据图呈现数据分布特征。共纳入211篇文献,其中176篇RCTs,11篇non-RCTs,3篇回顾性研究,1篇队列研究,17篇系统评价/Meta分析,指南/专家共识3篇。涉及45种中成药,其中银杏叶片/胶囊使用最广泛,多数研究周期在8~12周,样本量51~100例,主要结局指标包括临床疗效、认知功能评价、生活质量评价、安全性指标、神经功能指标、血液流变学指标等,RCT、non-RCT、系统评价/Meta分析的文献质量普遍不高,证据质量等级偏低。多数研究显示口服中成药治疗VaD具有潜在疗效,但缺乏高质量临床证据。结果表明,中成药治疗VaD具有优势,但缺乏高质量研究,提示今后需开展大样本、多中心的RCT,同时根据相关指南或工具规范临床研究设计与报告,挖掘口服中成药治疗VaD特色优势,选取合理的结局指标,致力于提高中医药临床研究质量,规范研究方案,产出具备严谨性及科学性的高级循证医学证据,为中医药防治VaD提供有力支撑。

[关键词] 血管性痴呆;证据图;中成药;临床研究

Analysis of clinical research evidence diagrams on intervention of vascular dementia with oral Chinese patent medicines

HAN Jin^{1,2}, SUN Yong-kang^{1,3}, XU Fang-biao⁵, SONG Yan-bo^{1,2}, WU Yi-jun^{1,2}, WANG Xin-zhi^{1,3,4*}

- (1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China;
2. the First Clinical Medical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China;
4. Institute of Encephalopathy, Henan Academy of Chinese Medicine Sciences, Zhengzhou 451163, China;
5. the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] This study aims to systematically retrieve and sort out the clinical research evidence of oral Chinese patent medicines in the treatment of vascular dementia (VaD) and understand the distribution and quality of the existing evidence in this field. PubMed, Web of Science, Cochrane Library, EMbase, CNKI, VIP, Wanfang, and SinoMed databases were retrieved from their establishment to November 5, 2024. Evidence diagrams were used to comprehensively present the data distribution characteristics. A total of 211 pieces

[收稿日期] 2025-04-28

[基金项目] 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(国中医药人教函[2018]284号);河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-5-07, HSRP-DFCTCM-2023-8-29);河南省中医药科学院院属研究所2025年首批“揭榜挂帅”项目——河南省中医药科研专项(2025ZKY004)

[通信作者] *王新志,教授,主任医师,博士生导师,主要从事中医药防治脑病研究,E-mail:znqznq@163.com

[作者简介] 韩瑾,博士研究生,E-mail:hj19991009@163.com

of literature were included, among which 176 were RCTs, 11 were non-RCTs, 3 were retrospective studies, 1 was cohort study, 17 were systematic reviews/Meta-analyses, and 3 were expert recommendations or consensuses. It involves 45 kinds of Chinese patent medicines. Among them, Ginkgo Leave Tablets/Capsules are the most widely used. Most of the research periods are 8-12 weeks, and the sample size is 51-100 cases. The main outcome indicators include clinical efficacy, cognitive function evaluation, quality of life evaluation, safety indicators, neurological function indicators, hemorheological indicators, etc. The literature quality of RCTs, non-RCTs, and systematic reviews/Meta-analyses are generally not high, and the quality level of evidence is relatively low. Most studies have shown that oral Chinese patent medicines have potential efficacy in the treatment of VaD, but there is a lack of high-quality clinical evidence. Chinese patent medicines have advantages in the treatment of VaD, but there is still a lack of high-quality studies. This suggests that in future clinical research, large-sample and multi-center RCTs need to be carried out. Meanwhile, clinical research design and reporting should be standardized in accordance with relevant guidelines or tools to explore the characteristic advantages of oral Chinese patent medicines in the treatment of VaD, select reasonable outcome indicators, and strive to improve the quality of clinical research in TCM. This will help standardize the research plan, produce advanced evidence-based medical evidence with rigor and scientificity, and provide strong support for the prevention and treatment of VaD with TCM.

[Key words] vascular dementia; evidence diagram; Chinese patent medicine; clinical research

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20251014.501

血管性痴呆 (VaD) 是由脑血管病导致慢性脑区灌注不足所引起的认知障碍综合征, 临床常表现为记忆缺陷、思维和行为障碍等^[1-2]。现代医学常使用改善认知功能障碍类和抗血小板聚集类药物, 如胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂等, 以改善临床症状、延缓疾病进展, 但药物治疗具有局限性, 长期疗效并不理想, 为患者家庭及社会带来沉重压力与经济负担^[3]。

根据 VaD 的临床特点, 中医归属于“痴呆”“呆病”“善忘”等范畴。目前 VaD 是唯一具有治疗可逆性特点的痴呆类型^[4], 运用中医药治疗 VaD 可较大程度发挥其天然温和、安全有效的独特优势。证据图作为一种证据整合及可视化技术, 通过系统检索该领域的现有研究, 用图、表、文本相结合的形式全面展示目前研究现状、存在问题和研究进展^[5-6]。目前, 治疗 VaD 的中成药种类较多, 但缺乏口服中成药治疗 VaD 相关临床研究证据的评估, 本研究旨在对口服中成药治疗 VaD 的研究证据进行全面分析, 以期对临床治疗和研究设计提供循证证据与参考价值。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究对象 明确诊断为 VaD 的患者, 对年龄、性别、地域、种族不限。

1.1.2 干预措施 试验组干预措施为口服中成药、口服中成药+常规西医、口服中成药+安慰剂、口服中成药+非药物治疗; 对照组干预措施为常规西医、

安慰剂、空白对照、非药物治疗。

1.1.3 研究类型 干预性研究 (RCT、non-RCT); 观察性研究 (回顾性研究、队列研究); 系统评价/Meta 分析; 指南/专家共识; 临床路径研究。

1.2 排除标准

动物实验、临床试验方案、会议摘要、报纸、成果等文献; 数据不完整或明显错误的文献; 重复发表的文献 (若重复发表仅取数据最全的 1 篇); 无法获取全文的文献; 试验组干预措施为院内制剂或自制中成药; 涉及中成药未获得国家药品监督管理局药品生产批准文号的文献。

1.3 资料来源

计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、EMbase、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (Wanfang)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed) 收录的中成药治疗 VaD 的临床研究。采取主题词结合自由词进行检索, 检索时间为建库至 2024 年 11 月 5 日。中文检索词包括“血管性痴呆”“血管性认知障碍”“中成药”“注射液”“片”“散”“丸”“胶囊”“颗粒”“剂”“口服液”。英文检索词包括“dementia, vascular”“vascular dementia”“arteriosclerotic dementia”“dementia, subcortical vascular”“vascular cognitive impairment”“Chinese patent medicine”“injection”“tablet”“powder”“pill”“capsule”“granula”“dose”“oral liquid”“injectable”“Pian”, 必要时追溯相关文献的参考文献进行补充。各数据库具体检索策略见 CNKI 本文增强出版附加材料。

1.4 文献筛选和资料提取

采用 NoteExpress 软件管理文献、IBM SPSS Statistics 26.0 软件制定文献信息提取表,由 2 名研究者严格按照纳入、排除标准独立筛选并交叉核对,意见不一致时与第 3 位研究者共同讨论解决,若剔除文献需记录剔除原因。文献信息提取包括①基本信息(标题、作者、文献来源、发表年份、发表期刊、基金等);②研究内容(研究类型、基础疾病、中医证候、干预措施、中成药相关信息、随访时间、疗程、样本量等);③结局指标。

1.5 文献方法学质量评价

RCT 方法学质量评价依据 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具(RoB)2.0^[7],评价内容包括 6 个模块:随机化过程的偏倚、偏离既定干预的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚、结果选择报告的偏倚、总体偏倚。每个模块的偏倚风险评为“低风险”“有一定风险”“高风险”,研究者根据 5 个模块的结果,结合实际对文献的整体风险进行判断。

non-RCT 方法学质量评价运用 MINORS 评价条目,共 12 条,每条 0~2 分(0 分表示未报道,1 分表示报道但信息不充分,2 分表示报道且提供充分的信息),第 1~8 条适用于无对照组的研究,全 12 条适用于有对照组的研究,最高 24 分^[8-9]。

回顾性研究、队列研究方法学质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分^[10],包括研究对象

的选择、可比性、暴露因素 3 个方面,评分范围 0~9 分,大于 6 分为高质量文献。

系统评价/Meta 分析方法学质量评价选用 AMSTAR2 量表^[11-12],其报告质量评价使用 PRISMA-CHM 进行^[13]。

指南/专家共识方法学质量评价由 3 名研究者采用 AGREE II 指南评价工具^[14],包含 6 个维度和 23 个条目,每个条目最高 7 分,最低 1 分,满足部分标准的条目根据其完整性分别评为 2~6 分。领域标准化百分比=(实际得分-最小可能得分)/(最大可能得分-最小可能得分)×100%。评价结束后根据各领域标准化百分比,将指南分为 A(6 个领域得分均≥60%,推荐)、B(3 个领域得分≥30%,有领域得分<60%,修订后推荐)、C(3 个以上领域得分<30%,表明方法学或证据质量较低,暂不推荐)3 级^[15]。

1.6 统计分析

结果以文字结合折线图、三线表、气泡图、条形图等形式,呈现证据分布特征及质量评价。

2 结果

2.1 文献筛选

通过检索 8 大数据库共获得 14 033 篇文献,经查重后排除 6 108 篇文献,经过逐层筛选后剩余 211 篇,均为中文文献,包括 RCTs 176 篇,non-RCTs 11 篇,队列研究 1 篇,回顾性研究 3 篇,系统评价/Meta 分析 17 篇,指南/专家共识 3 篇。文献筛选流程见图 1。

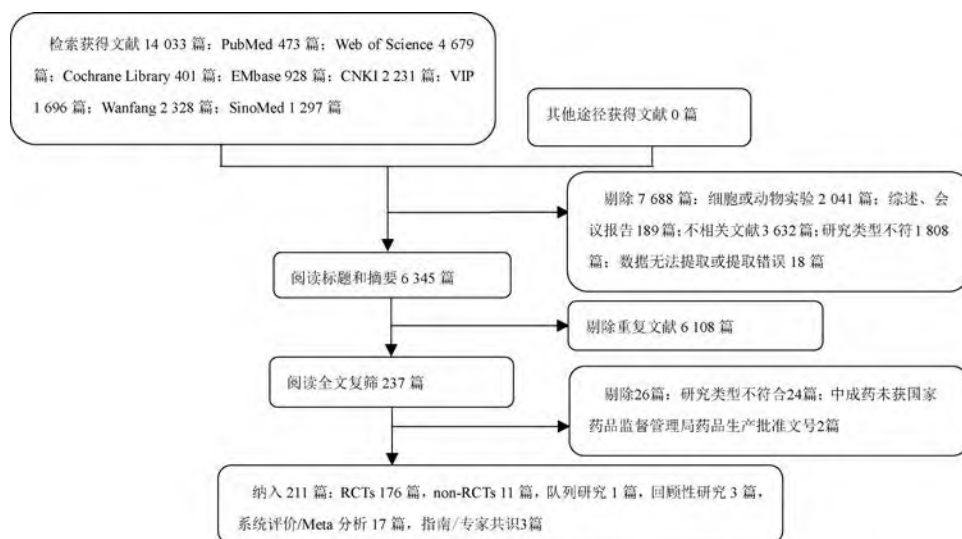


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 发文趋势

口服中成药治疗 VaD 的临床研究最早发表于 1997 年,1997—2010 年发文量较少,2011—2024 年发文量增加,其中 2019 年发表文献最多(16 篇)。总体呈上升趋势,但近年有所下降,见图 2。

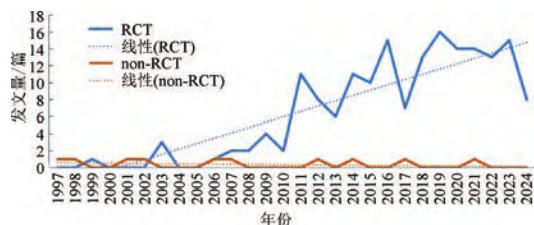


图 2 文献发表年度趋势
Fig. 2 Annual trends of article publication

2.3 临床研究

2.3.1 中成药分类与基本信息 共检索到 45 种中成药,功效以活血化瘀、平肝祛风、补肾填精、醒脑开窍为主,中成药基本信息见 CNKI 本文增强出版附加材料。

2.3.2 中医证型 187 篇干预性研究中仅 25 篇报告了中医证型,其中 1 篇报告了 4 种。依据《中医诊疗术语·第 2 部分·证候》将证型进行整理,如瘀血阻络合并痰浊阻窍证规范为痰浊瘀阻证,痰浊阻窍证规范为痰浊蒙窍证,肝肾亏虚兼痰瘀阻络证规范为肝肾兼证。规范化处理后将中医证型归为 13 种,以肝阳上亢证居多(8 次,28.57%),见表 1。

表 1 中医证型分布
Table 1 Distribution TCM syndrome types

No.	中医证型	频次	占比/%
1	肝阳上亢	8	28.57
2	瘀血阻络	5	17.86
3	气虚血瘀	3	10.71
4	痰浊蒙窍	2	7.15
5	肝肾兼	2	7.15
6	痰浊瘀阻	1	3.57
7	髓海不足	1	3.57
8	肾精亏虚	1	3.57
9	热毒	1	3.57
10	气血瘀阻	1	3.57
11	气血亏虚	1	3.57
12	肾气不足	1	3.57
13	瘀阻脑络	1	3.57

2.3.3 样本量 187 篇干预性研究以单中心、小样本为主,RCT 样本量最小 40 例,最大 300 例;non-RCT 样本量最小 23 例,最大 790 例。从区间分布看,样本量主要集中在 51~100 例(123 次,65.78%),见表 2。

表 2 样本量分布
Table 2 Distribution of sample size

No.	样本量	频次	占比/%
1	≤50	12	6.41
2	51~100	123	65.78
3	101~150	41	21.93
4	151~200	7	3.74
5	201~299	2	1.07
6	≥300	2	1.07

2.3.4 疗程 187 篇干预性研究中 185 篇提及了具体干预时长,其中疗程最短 2 周,最长 48 周,集中在 8~12 周(88 次,47.57%),见表 3。

表 3 疗程分布
Table 3 Distribution of treatment course

No.	疗程/周	频次	占比/%
1	≤2	4	2.16
2	2~4	21	11.35
3	4~8	32	17.30
4	8~12	88	47.57
5	12~24	39	21.08
6	>24	1	0.54

2.3.5 干预措施 187 篇干预性研究中单用中成药的 6 篇,联合其他干预措施的 181 篇,其中联合 1 种干预措施的 106 篇,联合 2 种的 65 篇,联合 3 种的 9 篇,联合 4 种的 1 篇,见表 4。

2.3.6 结局指标 187 篇干预性研究的结局指标共分为 16 类:临床疗效、血液流变学、脑血流动力学、中医相关指标、氧化应激相关指标、炎症相关指标、安全性、抑郁量表、认知功能评价、生活质量评价、运动能力评价、血液生化指标、神经功能、血管内皮功能、神经功能缺损评分、其他,见表 5。

2.4 方法学质量评价

2.4.1 RCT 质量评价 176 篇 RCTs 通过 RoB 2.0 进行偏倚风险评价,结果显示口服中成药治疗 VaD 的文献质量整体不高。随机化过程方面,60 篇 RCTs 采用随机数字表法,2 篇为抽签,2 篇采用计算机 Excel 表法,8 篇为治疗方式的不同,4 篇未提及随机,3 篇按就诊或入院顺序,1 篇按家属意愿,1 篇

表 4 干预措施分布

Table 4 Distribution of intervention measures

类别	干预措施名称	频次	占比/%
基础治疗	降血压、降血脂、降血糖等基础疾病用药	134	44.52
改善认知功能	盐酸美金刚片、盐酸多奈哌齐片、奥拉西坦胶囊/片/注射液、石杉碱甲片、加兰他敏注射液	79	26.26
改善脑代谢	艾地苯醌片、吡拉西坦片、胞二磷胆碱注射液、胞磷胆碱钠片、尼麦角林片	34	11.30
改善血液循环	尼莫地平片、维脑路通片、阿司匹林肠溶片、前列地尔注射液	24	7.97
改善神经功能	丁苯酞软胶囊/注射液、都可喜片、长春西汀注射液、甲磺酸双氢麦角毒碱片、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液、脑苷肌肽注射液	20	6.63
中医药	针灸、银杏叶提取物注射液	4	1.32
降脂稳斑	阿托伐他汀钙片、瑞舒伐他汀钙片	2	0.70
营养类	维生素 C、维生素 E	2	0.70
抗抑郁	盐酸氟西汀片	1	0.30
氧疗	高压氧	1	0.30

表 5 结局指标分布

Table 5 Distribution of outcome indicators

类别	结局指标	频次	占比/%
认知功能评价	长谷川痴呆量表(HDS)、简易精神状态量表(MMSE)、临床痴呆量表(CDR)、痴呆简易筛查量表(BSSD)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、老年性痴呆评定量表-认知量表(ADAS-Cog)、Blessed量表(BBS)、神经精神病学量表(NPI-Q)、缺血指数量表(HIS)、印象补充量表(CIBIC-plus)、韦氏记忆量表(MQ)、画钟试验、总体退化量表(GDS)	177	95.16
生活质量评价	日常生活能力量表(ADL)、改良 Barthel 指数(MBI)、生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)、脑卒中专门化生活质量量表(SS-QOL)、世界卫生组织生存质量测定简表(WHOQOL-BREF)、健康状况调查问卷(SF-36)	123	66.13
临床疗效	总有效率、临床效果	122	65.59
安全性	安全性评价、不良反应、安全性检查	95	51.08
神经功能	脑源性神经营养因子(BDNF)、同型半胱氨酸(Hcy)、神经元 PAS 结构域蛋白 4(NPAS4)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经生长因子(NGF)、 β -淀粉样蛋白(A β)、神经球蛋白(NGB)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、钙结合蛋白 S100 β (S100 β)、髓鞘碱性蛋白(MBP)	28	15.05
氧化应激相关指标	谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)、一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、脂质过氧化物(LPO)、GRP78 蛋白表达、GRP94 蛋白表达、CHOP 蛋白表达、天冬半胱氨酸特异性蛋白酶-12(Caspase-12)、活性氧(ROS)、4-羟基壬烯酸(4-HNE)、氧磷酶 1(PON1)	27	14.52
脑血流动力学	平均血流量、平均血流速度、最大血流速度、最小血流速度、外周阻力、动态阻力、脑部搏动指数、动脉收缩期血流速度、临界压力、脑血流动力学指数总积分、脉搏速度、特性阻抗、压差	24	12.90
血液流变学	全血高、中、低切黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原、全血黏度、血沉、血浆比黏度	22	11.83
炎症相关指标	超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、C 反应蛋白(CRP)、IL-1 β 、IL-8、IL-18、降钙素基因相关肽(CGRP)	21	11.29
神经功能缺损评分	美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)	15	8.06
血液生化指标	血脂水平、血糖水平、血栓素 B2(TXB2)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、血清胆碱能神经递质乙酰胆碱酯酶(AchE)、乙酰胆碱(Ach)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、雌二醇(E ₂)、脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)	15	8.06
中医相关指标	VaD 中医辨证量表、中医证候积分、肝阳上亢证量表	14	7.53
血管内皮功能	血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)、血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)、蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、内皮糖萼(GCX)损伤标志物	13	6.99
其他	脑电图检测、颈动脉中层内膜厚度(IMT)、磁共振波谱、感兴趣区各向异性分数值和表观扩散系数值、舌下 GCX 厚度、智力恢复时间、住院总时间	11	5.91
抑郁量表	汉密尔顿抑郁量表(HAMD)	1	0.54
运动能力评价	Fugl-Meyer 量表(FMA)	1	0.54

按患者病情,1 篇按奇偶顺序法,其余 94 篇仅提及随机。随机化过程的盲法实施方面,3 篇为双盲,1 篇为单盲,其余均未提及是否实施盲法。偏离既定干预方面,3 篇采用双盲,1 篇采用单盲,1 篇脱落病例未提及何种原因导致,余下 171 篇均未提及盲法。结局数据缺失方面,2 篇失访病例 5%,3 篇失访原因不明确,1 篇仅分析完成研究的患者,5 篇未报告是否存在失访,其余 165 篇未存在结局数据缺失。结局测量方面,1 篇对研究人员设置盲法,其余 175 篇未提及盲法设置。结果选择报告方面,均未预先注册研究方案,未存在选择性报告或数据操纵。纳入 RCT 质量评价见图 3。

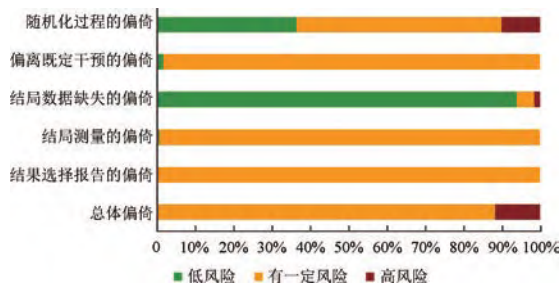


图 3 纳入 RCT 产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 3 Percentages of items of included RCT that produced risks of bias

表 7 队列研究及回顾性研究质量评价

Table 7 Quality evaluation of cohort studies and retrospective studies

纳入文献	研究类型	样本量		干预措施		疗程	NOS 评分 ¹⁾
		T	C	T	C		
么红英 ^[27]	回顾性	50	50	蛭蛇通络胶囊+常规西药	吡拉西坦片+常规西药	30 d	5
卫军 ^[28]	回顾性	24	21	天智颗粒+吡拉西坦片+常规西药	吡拉西坦片+常规西药	24 周	5
骆迪 ^[29]	回顾性	780		天智颗粒		24 周	5
韩圣男 ^[30]	队列	30	30	天智颗粒+常规西药	常规西药	12 周	3

注:T. 试验组;C. 对照组;¹⁾包括研究对象的选择、可比性、暴露因素 3 个方面,评分范围 0~9 分,大于 6 分为高质量文献。

2.4.4 系统评价/Meta 分析方法学或报告质量评价 采用 AMSTAR2 量表对纳入的 17 篇系统评价/Meta 分析进行方法学质量评价,结果显示研究质量较低,主要表现为缺乏方案的制定及注册、未能提供全面的文献检索策略、异质性未能给予充分解释或讨论、利益冲突的说明等,见图 4。使用 PRISMA-CHM 对纳入的 14 篇系统评价/Meta 分析从标题、摘要、前言、方法、结果、讨论、资金 7 个方面进行报告质量评价,见 CNKI 本文增强出版附加材料。

2.4.5 指南/专家共识质量评价 纳入 3 篇^[31-33] 口 584

2.4.2 non-RCT 质量评价 采用 MINORS 条目对 11 篇^[16-26] non-RCTs 进行方法学质量评价,结果显示所有文献均未提及样本量估算、盲法、随访及随访时间,见表 6。

表 6 non-RCT 质量评价

Table 6 Quality evaluation of non-RCT

纳入文献	样本量	干预措施	疗程	MINORS 评分
王闪闪 ^[16]	57	天智颗粒+常规西药	24 周	8
蒋珂妹 ^[17]	790	天智颗粒+常规西药	24 周	7
王敏 ^[18]	60	复方丹参片+常规西药	24 周	7
张彦红 ^[19]	33	苁蓉总苷胶囊	12 周	7
师桂萍 ^[20]	50	银杏叶片	16 周	7
王秀英 ^[21]	30	绞股蓝总苷胶囊	8 周	6
于兆安 ^[22]	23	乐脉颗粒	90 d	5
任彬 ^[23]	96	复方活脑舒胶囊	8 周	5
俞淑文 ^[24]	39	抗脑衰胶囊	12 周	5
务孔彦 ^[25]	56	脑心通胶囊+常规西药	12 周	3
梁斌 ^[26]	10	通心络胶囊+常规西药	12 周	3

2.4.3 队列研究及回顾性研究质量评价 3 篇回顾性研究发表于 2016—2024 年,样本量 45~780 例,疗程最短 30 d,最长 24 周^[27-29];1 篇队列研究发表于 2022 年^[30]。NOS 质量评价结果显示,4 篇文献整体质量中等或偏低,其基本特征与 NOS 评分见表 7。

服中成药治疗 VaD 的指南/专家共识(指南 1 篇,专家共识 2 篇),均来自中国,其推荐中成药信息见表 8。利用 AGREE II 工具对指南/共识的方法学质量进行评价,结果平均标准化百分比最高的领域是范围与目的,其次是参与人员、表达清晰性、严谨性、编辑独立性、应用性。最终,2 篇专家共识在方法学质量方面均有提升空间,主要问题在于未详细说明参与制订人员的专长和分工、未明确是否纳入所有相关专业人员、未描述制订过程可能遇到的障碍等,见表 9。

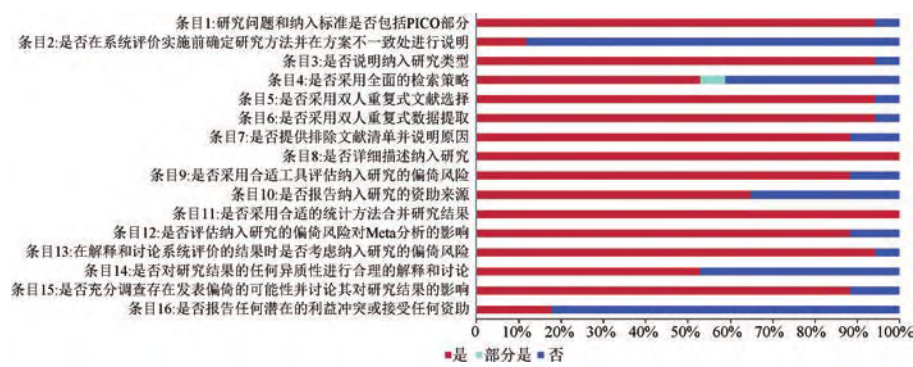


图 4 系统评价/Meta 分析的方法学质量评价
Fig. 4 Methodological quality evaluation of systematic review/Meta-analysis

表 8 指南/专家共识推荐意见

No.	名称	年份	中成药(证型)
1	中成药治疗血管性痴呆临床应用指南(2020 年) ^[31]	2021	国产银杏叶片、通心络胶囊、天智颗粒(肝阳上亢证),复方苻蓉益智胶囊(肾虚血瘀证),复方丹参片(瘀血阻络证)
2	复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆临床应用专家共识 ^[32]	2022	复方苻蓉益智胶囊(肝肾亏虚兼瘀痰阻络证)
3	天智颗粒治疗轻/中度血管性痴呆伴肝阳上亢证临床应用专家共识(2021 年版) ^[33]	2022	天智颗粒(肝阳上亢证)

表 9 指南/专家共识质量评价

No.	范围和目的/%	参与人员/%	严谨性/%	表达清晰性/%	应用性/%	编辑独立性/%	得分≥60%的领域/个	得分 30%~60%的领域/个
1	50.00	50.00	60.00	50.00	66.67	33.33	2	4
2	66.67	75.00	37.50	60.00	57.14	50.00	3	3
3	80.00	25.00	50.00	75.00	50.00	25.00	2	2
平均值	65.56	65.56	68.89	65.56	71.11	60.00	-	-

注:编号对应表 8 中的指南/专家共识名称;推荐级别均为 B 级。

3 讨论

本研究采用证据图对口服中成药治疗 VaD 的干预性研究、观察性研究、系统评价/Meta 分析、指南/专家共识进行全面梳理,通过发文趋势、疗程、中医证候分布、临床研究规模、干预措施和文献质量评价等方面进行分析,把握该领域的证据分布,展示口服中成药治疗 VaD 的证据全貌。

3.1 临床研究特征

口服中成药治疗 VaD 相关文献的发文量整体呈波动上升趋势,随着发病机制的深入探讨,发文量逐渐增加,大部分文献集中在 2011—2024 年,但以单中心、短周期、小样本的 RCT 为主,干预时间多为 8~12 周,样本量以 51~100 例居多,缺乏多中心、大样本、个体化的临床研究,考虑 VaD 作为慢性进展性疾病,短周期的干预研究难以全面评估中成药的

疗效及安全性,未来建议开展大样本、多中心、长期随访的高质量临床研究验证其疗效。此外,纳入文献对中医证型关注较少,确定中医证型为治疗的重要步骤,决定了后续的用药及治疗方向,建议未来临床研究进行规范化中医辨证施治,提高中医药治疗 VaD 的研究质量。

本研究纳入中成药种类较多,但明确指出可干预 VaD 的较少,部分中成药未提及适用证。中成药的运用需要全面收集患者的四诊信息以辨证论治,确定患者中医证型以指导中成药的选择运用^[34]。临床定位“精准化”是体现中成药临床价值的前提条件^[35],而实际临床研究过程可能存在舍弃辨证论治环节,导致患者证型与中成药适应证不符。建议未来的临床研究,对研究人群的疾病、证型等加以限制,实现精确辨证,精准用药,以提高研究的严谨性

和疗效的确切性。此外,现有口服中成药临床适用疾病广泛,涵盖中风、冠心病、头痛、眩晕、高脂血症、脑动脉硬化、心悸等,因混杂不同疾病、症状和体征,导致临床定位不清,说明书描述适应证宽泛,阻碍精确用药^[36]。未来应强化临床干预 VaD 中成药的创新研发,并对其适应的中医证候进行细化,体现中成药各自特点和临床价值,充分发挥中成药的治疗优势。

设置合理、全面的试验结局指标可帮助提高中医临床研究实用价值^[37]。本研究将中成药治疗 VaD 的结局指标分为 16 类,关注的结局指标以临床疗效、认知功能评价、生活质量评价、安全性为主。纳入文献多选用总有效率或临床效果指标评估疗效,忽视中医症状或体征,且各研究间评判总有效率的标准不尽相同,无法突出中医特色,后续应加大中医症状或体征的结局指标占比。另外,经济性评价已成为中成药临床使用过程必须考虑的问题,现有临床对经济学指标评估欠重视,通过检索 2024 年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》,纳入 45 种中成药中,医保甲类 9 种,乙类 28 种,8 种非医保,考虑 VaD 病程长期性及合并疾病多样性,今后临床研究应重视经济学指标评估,促使临床用药选择合理化,减轻个人及国家经济负担,提高患者治疗过程的依从性,体现中成药安全、有效、便捷的特色优势。研究亦发现,结局指标缺乏血液流变学、血管内皮功能、脑血流动力学相关指标,VaD 发生发展与脑缺血、缺氧导致脑血流量降低密切相关,血液流变学障碍可造成脑血流量下降,全血血浆黏度升高,血液流变学水平失衡,最终破坏血管内皮功能及动脉血管壁,血管内皮功能损伤可进一步增加血管紧张度,加剧氧化应激反应和炎症损伤^[38-39]。后续开展临床研究时,需重点关注血液流变学、脑血流动力学、血管内皮功能、氧化应激、炎症指标的报告。

3.2 方法学质量评价

口服中成药治疗 VaD 的 176 篇 RCTs 质量不高,多数研究未能正确实施随机化及盲法,缺乏样本量估算及研究方案注册。建议后续研究者开展临床试验时,注重临床试验方案注册,规范试验设计,明确随机化方法及盲法,存在脱落病例时描述原因并采取相关措施,减少偏倚风险,提高临床研究及报告的科学与严谨性,为临床提供更高质量的循证依据。

11 篇 non-RCTs 均未提及样本量估算、盲法实施、随访等内容,试验设计及报告不规范,降低了试验的可信度。建议未来开展 non-RCT 规范临床设计,提高研究质量。此外,RCT 为获取高级循证医学证据的重要研究类别,是检验临床疗效的金标准^[40-41]。建议未来开展临床试验时尽可能选用 RCT。

队列研究与回顾性研究质量评价结果显示,整体质量中等或偏低,缺乏随访报告,结局指标测量时未能运用盲法以降低偏倚风险。建议未来设计回顾性研究与队列研究时参照 NOS 量表条目实施,关注随访时间及完整度。

运用 AMSTAR2 量表对纳入的 17 篇系统评价/Meta 分析进行方法学质量评价,问题主要集中在未能在研究前确定研究方案、未能提供完整文献检索及排除清单、未对结果异质性进行合理解释、未报告资助来源及利益冲突等,建议在系统评价/Meta 分析开展时参照 AMSTAR2 量表评价条目,并在报告时参照 PRISMA 声明进行。

纳入 3 篇指南/专家共识的质量评价推荐级别均为 B 级,指南主要不足在于未有多维度的人员参与、未能提供完善的文献检索策略、未详细说明外审方法和专家信息等,建议未来制订指南/专家共识时,参照 AGREE II 评价工具,提高严谨性与临床适用性,更好地指导临床实践。

3.3 研究局限性与展望

本研究首次运用证据图对 45 种口服中成药治疗 VaD 的研究现状进行全面分析,旨在对现有研究成果进行描述,试提出研究中的问题与改进措施,以期提高研究质量。但仍存在一定的局限性:①未对临床研究注册平台或未公开发表文献进行检索,未来可补充相关数据库、临床试验注册平台及灰色文献等,降低潜在偏倚风险;②未对 VaD 合并基础疾病进行分析,未来可深入分析 VaD 合并基础疾病所用中成药的不同之处,指导 VaD 合并症的口服用药。

综上,本研究首次运用证据图,采用文字结合图表形式阐述口服中成药治疗 VaD 的研究现状、问题及未来解决措施,肯定中成药在改善 VaD 相关认知功能、生活质量、神经功能缺损等方面的疗效优势,为后续临床研究提供完善及优化思路,但未来需进一步规范临床设计,提升临床研究质量,以期提高中成药治疗 VaD 的循证证据等级,为中成药治疗 VaD 的安全性及有效性提供支撑。

[参考文献]

- [1] KALARIA R N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B):226.
- [2] 张喜武,刘安然,窦金金. 基于中西医结合的血管性痴呆发病机制及治疗的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4):202.
- [3] BIR S C, KHAN M W, JAVALKAR V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8):105864.
- [4] WOLTERS F J, IKRAM M A. Epidemiology of vascular dementia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8):1542.
- [5] 李艳飞,李秀霞,李睿,等. 证据图谱的制作与报告[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(9):1098.
- [6] 李伦,杨克虎,田金徽,等. 一种新的证据总结方法:证据图简介[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(3):230.
- [7] 刘括,孙殿钦,廖星,等. 随机对照试验偏倚风险评估工具 2.0 修订版解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(3):284.
- [8] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for nonrandomized studies(minors): development and validation of a new instrument[J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9):712.
- [9] 曾宪涛,庄丽萍,杨宗国,等. Meta 分析系列之七:非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(6):496.
- [10] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of non randomized studies in Meta analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 225(9):603.
- [11] 陶欢,杨乐天,平安,等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(1):101.
- [12] ZENG X, ZHANG Y, KWONG J S, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and Meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1):2.
- [13] 李雨芯,熊俊,张政,等. 中药系统评价/Meta 分析报告规范 (PRISMA-CHM) 解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(11):1351.
- [14] 韦当,王聪尧,肖晓娟,等. 指南研究与评价 (AGREE II) 工具实例解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(4):316.
- [15] 张雯,姜俊杰,马永庆,等. 35 种常用口服中成药治疗脑出血的临床研究证据图分析[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(2):555.
- [16] 王闪闪. 天智颗粒治疗血管性痴呆肝阳上亢证的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [17] 蒋琦姝,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.
- [18] 王敏. 复方丹参片治疗瘀血阻络型血管性痴呆的临床机制研究[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(28):280.
- [19] 张彦红,朱磊,梁伟雄. 茯苓总苷胶囊治疗髓海不足型轻中度血管性痴呆 40 例[J]. *中医研究*, 2012, 25(6):41.
- [20] 师桂萍,潘登,贺雪琴. 银杏叶提取物银杏叶片治疗血管性痴呆的临床研究[J]. *中国民康医学*, 2006, 18(6):199.
- [21] 王秀英,张道东. 绞股蓝总甙胶囊治疗老年脑血管性痴呆 30 例[J]. *中医研究*, 1998, 11(5):32.
- [22] 于兆安,樊国祥,于首元. 乐脉颗粒治疗血管性痴呆 23 例观察[J]. *实用中医药杂志*, 1997, 13(3):12.
- [23] 任彬,杨敏. 复方活脑素胶囊治疗血管性痴呆 96 例[J]. *黑龙江中医药*, 2002, 31(2):28.
- [24] 俞淑文,李维莲. 抗脑衰胶囊治疗血管性痴呆疗效观察[J]. *山东医药*, 2001, 41(19):47.
- [25] 务孔彦,唐启卫. 步长脑心通治疗老年血管性痴呆疗效观察[J]. *山东医药*, 2007, 47(28):53.
- [26] 梁斌. 以络病理论辨证治疗血管性痴呆 10 例[J]. *白求恩医学院学报*, 2006, 4(3):163.
- [27] 么红英,王照平,李伟,等. 蛭蛇通络胶囊治疗血管性痴呆 (VD) 的临床疗效分析[J]. *生物技术世界*, 2016(3):202.
- [28] 卫军,闫桂芳,杨贵琴. 天智颗粒联合吡拉西坦对血管性痴呆患者脑血流动力学及脑源性神经营养因子水平的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2024, 47(3):138.
- [29] 骆迪,罗菲,毕齐,等. 天智颗粒改善血管性痴呆肝阳上亢证患者认知功能的效果[J]. *武警医学*, 2024, 35(5):436.
- [30] 韩圣男. 基于 Meta 分析的天智颗粒治疗血管性痴呆的临床队列研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2022.
- [31] 《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗血管性痴呆临床应用指南 (2020 年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(3):273.
- [32] 梁晓,金香兰,彭丹涛,等. 复方苁蓉益智胶囊治疗血管性痴呆临床应用专家共识[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23):6514.
- [33] 毕齐. 天智颗粒治疗轻/中度血管性痴呆伴肝阳上亢证临床应用专家共识 (2021 年版)[J]. *中国医药*, 2022, 17(4):488.
- [34] 金锐,赵奎君,郭桂明,等. 中成药临床合理用药处方点评北京共识[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5):1049.
- [35] 唐仕欢,张晶晶,杨洪军. 以中医理论指导的中药大品种临床定位案例研究:以益心舒胶囊为例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(15):197.
- [36] 寇梦佳,焦扬,牛洁. 中成药治疗肺纤维化的临床研究证据图分析[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(5):1392.
- [37] 张明妍,张俊华,张伯礼,等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2):924.
- [38] DICHGANS M, LEYS D. Vascular cognitive impairment[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3):573.
- [39] 周振龙,段禹,沙红玉,等. 益气活血化痰治法促进新血管生成治疗血管性痴呆的中医药研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20251221.
- [40] 王瑞平,肇晖,李斌. 随机对照临床试验设计要点和规范[J]. *上海医药*, 2022, 43(7):72.
- [41] 韩瑾,袁月,徐方飏,等. 中药干预卒中后抑郁随机对照试验的结局指标现状分析[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(2):542.

[责任编辑 张燕]