

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20240619001

地黄益智方治疗高原地区肾精亏虚型血管性痴呆的临床研究

张立敏¹, 闫建汶², 范瑞东³, 顾超⁴

1. 上海中医药大学附属龙华医院脑病科(上海 200032); 2. 日喀则市人民医院中西医结合诊疗中心(西藏 日喀则 857000); 3. 日喀则市人民医院中西医结合科(西藏 日喀则 857000); 4. 上海中医药大学附属龙华医院特需科(上海 200032)

【摘要】 目的 观察地黄益智方对高原地区肾精亏虚型血管性痴呆(VD)患者的有效性和安全性。**方法** 将128例肾精亏虚型VD患者随机分为两组,即治疗组64例、对照组64例。治疗组予地黄益智方口服,对照组予吡拉西坦口服,疗程均为12周。比较两组中医证候积分变化情况及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态检查表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)、Zarit护理者负担量表(ZBI)评分变化情况,并观察不良反应发生情况。**结果** ①最终完成试验者118例,其中治疗组58例、对照组60例。②治疗前后组内比较,两组中医证候积分均下降($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组下降优于对照组($P<0.05$)。治疗前后组内比较,两组主症记忆减退均改善($P<0.05$),且治疗组次症腰膝酸软、耳鸣改善明显($P<0.05$);组间治疗后比较,治疗组在次症腰膝酸软、耳鸣的症状改善方面优于对照组($P<0.05$),但主症改善差异不明显($P>0.05$)。③治疗前后组内比较,两组MoCA评分升高($P<0.05$),ADL、ZBI评分较前降低($P<0.05$)。组间治疗后比较,治疗组MoCA评分升高更明显($P<0.05$),ADL、ZBI评分下降更明显($P<0.05$)。④两组试验期间均未出现严重的不良反应。**结论** 地黄益智方可以有效改善高原地区肾精亏虚型VD患者的中医症状,提升患者认知功能,且无明显不良反应。

【关键词】 血管性痴呆;地黄益智方;肾精亏虚;认知功能;中医证候;临床试验

Dihuang Yizhi Formula for treating vascular dementia with kidney essence deficiency syndrome in plateau areas

ZHANG Limin¹, YAN Jianwen², FAN Ruidong³, GU Chao⁴

1. Department of Encephalopathy, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Medical Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Xigazê People's Hospital, Xigazê, Xizang 857000, China; 3. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Xigazê People's Hospital, Xigazê, Xizang 857000, China; 4. Department of Special Needs, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Dihuang Yizhi Formula in treating vascular dementia (VD) with kidney essence deficiency syndrome in plateau areas. **Methods** VD patients with kidney essence deficiency syndrome were randomly assigned to either a treatment group or a control group, with a total of 128 participants evenly divided into 64 patients per group. The treatment group received oral Dihuang Yizhi Formula, while the control group was given oral piracetam tablets. Both groups were treated for 12 weeks. Changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Montreal cognitive assessment (MoCA), mini-mental state examination (MMSE), activities of daily living (ADL) scale, and Zarit burden interview (ZBI) scores were compared between the two groups. Adverse reactions were also observed. **Results** ① A total of 118 patients completed the trial, with 58 in the treatment group and 60 in the control group. ② Intra-group comparisons showed that TCM syndrome scores

decreased significantly in both groups after treatment ($P<0.05$). Inter-group comparisons after treatment showed that the decrease was more significant in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). Both groups showed significant improvement in the main symptom of memory decline after treatment ($P<0.05$), and the treatment group also showed significant improvements in secondary symptoms such as soreness and weakness of the lumbar and knees, and tinnitus ($P<0.05$). Inter-group comparisons after treatment showed that the

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104744);上海市科委科技计划项目(22015820900)

[作者简介] 张立敏,女,主治医师,主要从事脑病的临床与基础研究工作

[通信作者] 顾超,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail:shdoctorchao@163.com

treatment group had greater improvement in these secondary symptoms including soreness and weakness of the lumbar and knees, and tinnitus than the control group ($P<0.05$), but differences in the improvement of the main symptom were not statistically significant ($P>0.05$). ③ Intra-group comparisons showed that MoCA scores increased in both groups ($P<0.05$), while ADL and ZBI scores decreased ($P<0.05$) after treatment. Inter-group comparisons after treatment demonstrated that the treatment group had significantly greater increase in MoCA scores ($P<0.05$) and more significant decreases in ADL and ZBI scores ($P<0.05$). ④ No severe adverse reactions were observed in either group during the trial. **Conclusion** Dihuang Yizhi Formula can effectively improve TCM syndromes and cognitive function in VD patients with kidney essence deficiency syndrome in plateau areas, with good safety.

Keywords: vascular dementia; Dihuang Yizhi Formula; kidney essence deficiency; cognitive function; traditional Chinese medicine syndrome; clinical trial

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由脑血管疾病所引起的认知功能障碍,其患病率在所有痴呆类型中占 17%~20%^[1]。VD 的主要临床表现为与血管疾病相关的认知功能下降、日常生活能力受损、性格改变或行为异常等,给家庭带来沉重的照料和经济负担^[2]。相关研究^[3-5]显示,VD 患病率与多种慢性疾病(如脑梗死、脑出血、高血压、糖尿病以及冠心病等)之间存在显著的相关性;这些疾病会增加 VD 风险,影响大脑血液循环,导致认知功能下降。目前医学界对于 VD 尚无确切的治愈方法,主要使用胆碱酯酶抑制剂、*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体拮抗剂、神经保护剂等药物来缓解症状,然而这些药物的临床疗效和安全性仍需进一步验证^[6-7]。高原地区缺氧环境增加了脑血管疾病的发病率,与平原地区相比,海拔 4 500 m 以上地区脑血管疾病发病率升高 10 倍。高原性缺氧引起的低氧血症、凝血功能障碍、血管弹性降低和脑细胞氧化应激损伤等,可继发脑血管疾病,从而加速 VD 的发生发展^[8]。

中医学历代医家对老年痴呆有详尽的阐述,认为年老体弱、肾精肾气虚弱,导致生髓之源枯竭,进而引起髓海空虚、神机失用,这也是老年痴呆发病的基本病机;补肾、填精、生髓是治疗老年痴呆的基本原则^[9]。基于之前的研究成果^[10-17],课题组拟定了具有补肾、填精、益髓作用的地黄益智方。该方剂已成为上海中医药大学附属龙华医院的协定方并完成了颗粒剂的制备,长期用于痴呆的中医临床治疗,并已获得国家专利授权(专利号:ZL200810204715.3)。鉴于高原地区特有的缺氧环境可能对血管产生不利影响,增加 VD 的发病率;同时在老年痴呆中,肾精亏虚证是最为常见的一种类型。因此,本研究针对这一证型 VD 进行干预,观察和评估地黄益智方对高原地区肾精亏虚型 VD 患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 VD 西医诊断标准参照《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一)》^[18]中的有关内容。中医

证候标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[19]中肾精亏虚证的有关内容。

1.1.2 纳入标准 ①符合上述 VD 及中医证候诊断标准;②年龄 40~80 岁,男女不限;③认知损害发生于脑卒中后 3 个月内,并持续 6 个月以上;④有脑血管病所引起的局灶性体征,如中枢性面瘫、肢体偏瘫等,且吞咽和语言功能未显著受损,能配合服药治疗及量表评估;⑤临床痴呆评定量表(CDR)^[20]评分 1 分(轻度痴呆)或 2 分(中度痴呆);⑥简易精神状态检查表(MMSE)^[20]评分:学历小学 ≤ 23 分、中学 ≤ 24 分、大学 ≤ 26 分;⑦Hachinski 缺血指数量表(HIS)^[21]评分 >7 分;⑧有一定的文化程度,能阅读和书写,有足够的视觉和听觉分析能力配合各种测试;⑨有家人或者照料者,并愿意签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①有精神类疾病或有此类病史者;②近 1 个月服用过影响认知的药物(如奥拉西坦、盐酸多奈哌齐、盐酸美金刚等)者;③其他病因(如中枢神经系统感染、颅内占位性病变、内分泌系统病变等)引起痴呆者。

1.1.4 脱落与剔除标准 ①未按时服药及检查者;②服药期间出现与药物有关的严重不良反应者;③因各种原因(如失访、死亡等)中途退出者。

1.2 一般资料 本研究共收集 128 例病例,均来源于 2022 年 6 月至 2023 年 11 月在日喀则市人民医院门诊和住院部收治的肾精亏虚型 VD 患者。采用随机数字表法,将患者随机分为治疗组和对照组,每组各 64 例。本研究方案经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会审核批准(批准号:2019LCSY095)。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 地黄益智方(熟地黄 15 g、山茱萸 9 g、丹参 15 g、石菖蒲 9 g、龟甲胶 3 g、茯神 9 g、益智 6 g),由日喀则市人民医院统一煎制提供,每日两次,早晚各服 1 袋。疗程为 12 周。

1.3.2 对照组 吡拉西坦(0.4 g/片,江西亿友药业有限公司,生产批号:H36021012),每次 0.8 g,每日 3 次。疗

程为 12 周。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 中医证候积分 治疗前后,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[19]的内容,并结合临床制定中医证候评分标准。VD 肾精亏虚型主症为记忆减退,按严重程度计为 2 分、4 分、6 分;次症包括腰膝酸软、反应迟钝、耳鸣、少寐多梦等,根据症状无、轻微、中等、严重分别计为 0 分、1 分、2 分、3 分。总积分越低表示肾精亏虚证候越轻微。

1.4.2 认知功能及生活能力评估 治疗前后,对所有患者均进行认知功能、生活能力全面评估。采用 MMSE、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[22]对记忆、执行、语言能力等方面进行评估;采用日常生活能力量表(ADL)^[20]、Zarit 护理者负担量表(ZBI)^[23]对患者日常生活能力以及患者家属的照顾负担进行评估。

1.4.3 不良反应 观察并记录试验过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 24.0 统计软件处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布、方差齐性者采用 t 检验,否则采用非参数检验。计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验完成情况及基线资料比较 在试验过程中,治疗组中有 6 例、对照组中有 4 例患者因未按规定服药或未按要求随访被剔除。最终完成试验者 118 例,治疗组 58 例、对照组 60 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 ($n=58$)	对照组 ($n=60$)
年龄/岁	61.18±8.78	62.03±8.27
性别(男/女)/例	23/35	28/32
教育年限/年	13.80±3.50	13.60±3.20
学历(小学/中学/大学)/例	1/48/9	2/54/4
病程/年	3.20±1.80	3.40±1.40

2.2 中医证候积分变化情况

2.2.1 总积分变化情况 治疗前后组内比较,两组中医证候积分均明显下降($P < 0.05$)。组间治疗后比较,治疗组中医证候积分下降较对照组显著($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组中医证候总积分变化情况比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	58	15.23±3.28	10.18±3.03* [#]
对照组	60	15.08±3.73	13.43±3.53*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2.2 主症与次症积分变化情况 治疗前后组内比较,两组主症记忆减退均有所改善($P < 0.05$);且治疗组次症腰膝酸软、耳鸣改善明显($P < 0.05$)。组间治疗后比较,治疗组在改善次症腰膝酸软和耳鸣方面明显优于对照组($P < 0.05$),但主症改善差异不明显($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组中医主症与次症积分变化情况比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时点	记忆减退	腰膝酸软	耳鸣	少寐多梦	反应迟钝
治疗组 ($n=58$)	治疗前	4.87±2.23	2.52±1.72	2.17±1.29	2.35±2.01	2.33±2.23
	治疗后	2.89±2.78*	1.03±0.68* [#]	1.02±0.48* [#]	2.01±0.61	2.21±1.98
对照组 ($n=60$)	治疗前	4.47±2.93	2.27±1.88	2.79±1.78	2.17±2.12	2.58±2.41
	治疗后	2.87±2.51*	2.12±1.58	2.52±2.15	2.15±2.67	2.33±2.21

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 认知功能及生活能力变化情况 治疗前后组内比较,两组 MoCA 评分均升高($P < 0.05$),ADL、ZBI 评分均降低($P < 0.05$)。组间治疗后比较,治疗组 MoCA 评分高于对照组($P < 0.05$),ADL、ZBI 评分低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组认知功能及生活能力变化情况比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时点	MoCA	MMSE	ADL	ZBI
治疗组 ($n=58$)	治疗前	15.23±2.13	13.47±3.16	53.43±8.67	48.69±8.32
	治疗后	17.67±1.89* [#]	13.53±3.36	46.68±6.89* [#]	39.67±7.52* [#]
对照组 ($n=60$)	治疗前	14.84±2.17	13.01±3.98	54.03±9.17	47.47±8.97
	治疗后	16.03±2.58*	13.12±2.93	48.02±8.43*	41.32±8.66*

注:MoCA 为蒙特利尔认知评估量表,MMSE 为简易精神状态检查表,ADL 为日常生活能力量表,ZBI 为 Zarit 护理者负担量表。与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应情况 在服药期间,治疗组有 1 例患者出现腹痛、腹泻,有 1 例患者出现头晕,对症治疗后均无明显不适,继续服用中药;对照组有 2 例患者出现恶心、胃脘部不适,有 1 例患者出现皮肤过敏,对症治疗后无明显不适,继续服药。两组之间的不良反应发生率未显示出统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

中医学对 VD 的研究历史悠久,将其归属于“痴呆”范畴,认为肾藏精气是脑髓构成的基础,即肾藏精生髓,脑髓得以充盈。这一理论在《黄帝内经》中早有阐释,书中强调了“肾主骨生髓”以及“脑为髓之海”的核心理念。肾主藏精,与脑髓相通,肾精充足则脑髓充盈,思维敏捷。老年体弱,肾精肾气虚衰,导致髓海空虚,脑髓得不到足够的滋养,从而出现记忆减退、反应迟钝等 VD 症状。人体的精气与意志,皆蕴涵于肾脏之中,肾精亏损,无法上通于心,导致心气虚弱,进而引起一系列心理和认知问题,如思维困顿、反应迟钝、执行能力下降。肾阳不足,会削弱其温煦与推动功能,易于

聚湿生痰,痰湿不化,上蒙清窍,出现腰膝酸软、耳鸣、头部昏沉等症状。脾虚失运,则水谷精微无法转化为气血,反而转化为痰湿,痰湿邪气蒙蔽心神,出现神情呆滞、反应迟钝之症。痰湿之邪既可源自脾虚失运,亦可由肾阳不足引起,痰湿阻塞经络,影响气血运行,导致脑窍失养,出现痴呆症状。血液瘀滞则可导致脑络不通,影响脑髓的滋养,从而加剧 VD 的病理损害。痰瘀阻络,肝气不舒,郁结化火,出现烦躁易怒、失眠多梦等性格和行为的异常。故老年体弱,肾精肾气虚衰,生髓乏源,髓海空虚、神机失用是 VD 发病的基本病机;五脏六腑功能减弱,痰瘀阻络是 VD 发病的病理因素。因此,在治疗 VD 时,应着重补肾、填精、益髓,以增强肾精肾气,促进脑髓的生成和滋养,同时辅以活血化瘀的药物,以清除体内的痰瘀之邪,改善血液循环,从而达到治疗 VD 的目的^[24-25]。

由于高原地区独特的地理气候条件和低氧环境,脑血管疾病的发病率相对较高,由此引发的认知损害已经成为临床医生面临的一个难题。在高原缺氧条件下,低氧血症持续激活外周化学感受器,导致肺部过度通气引发低碳酸血症。这些生理变化加剧了血管收缩,导致脑部供血不足和能量代谢障碍。同时,低氧血症还会激活脑胶质细胞,释放细胞毒性物质和炎症因子,与高原低氧环境中的低压低氧相互作用,加速 VD 的发病和进展,最终导致认知功能的损害^[26]。此外,高原地区居民的饮食习惯、生活方式以及医疗条件等因素也可能对脑血管疾病的发病率和认知损害产生影响。因此,在高原地区预防和治疗脑血管疾病、保护认知功能需要综合考虑多种因素,制定有针对性的策略和措施。首先,通过改善高原地区居民的生活环境,例如提升室内氧气浓度、优化居住条件等,以减轻低氧环境对脑血管系统的不利影响。其次,调整饮食结构,增加膳食纤维和抗氧化物质的摄入,同时减少高脂、高盐食物的摄入,有助于降低脑血管疾病的发生风险。重要的是,中医药的使用也被视为一种潜在有效的防治手段。肾虚是脑血管疾病及认知损害的重要病因之一,而补肾药物可以通过调节人体阴阳平衡、增强体质,从而起到防治脑血管疾病和改善认知功能的作用。对于高原地区脑血管疾病的认知损害问题,需要综合考虑多种因素,采取综合性的防治措施,中西医结合才能更有效地保护高原地区居民的脑血管健康和认知功能。

根据老年痴呆的病机与临床特点,课题组安红梅教授提出补肾生髓为主,佐活血化瘀、开窍的治则治法,确立补肾生髓复方——地黄益智方。在该复方中,熟地黄和山茱萸作为君药,共同作用于肝、肾两经,主要功效在于补肾填精和养血益髓。丹参和石菖蒲作为

臣药,主要作用于心、胃两经,能够有效地开胃化湿、活血通窍。以龟甲胶和茯神为佐药,可增强滋阴潜阳、补肾宁心的效果。作为使药的益智,则具有益脾胃、暖肾固气的功效。诸药合用共奏补肾生髓、活血化瘀、化痰开窍之效。课题组前期对地黄益智方进行了相关的临床及实验研究。临床研究^[27]显示,该方与盐酸多奈哌齐片联合使用时,能够提升老年痴呆患者的认知功能,其效果明显优于单独使用盐酸多奈哌齐片。实验研究^[28-32]显示,地黄益智方能有效改善痴呆大鼠脑内 Tau 蛋白的过度磷酸化,这种过度磷酸化与阿尔茨海默病等神经退行性疾病密切相关;该方能抑制胱天蛋白酶 (Caspase-3) 的激活及细胞凋亡,提升痴呆大鼠脑组织的抗氧化能力,减缓海马神经细胞的丢失;此外,其还能改善脑细胞周期蛋白的异常表达,维持神经细胞的正常功能,并降低由 D-半乳糖引起的衰老大鼠脑组织中 β -半乳糖苷酶的活性,从而延缓衰老过程。以上研究揭示了地黄益智方治疗老年痴呆的潜在机制,并为该方治疗高原地区肾精亏损型 VD 患者的有效性提供了科学佐证。

本研究结果显示,地黄益智方在改善高原地区 VD 肾精亏虚证方面,其疗效优于西药吡拉西坦 ($P<0.05$),尤其在改善患者腰膝酸软、耳鸣症状方面效果显著 ($P<0.05$)。经过 12 周的地黄益智方和吡拉西坦治疗后,两组患者 MoCA 评分均有所提升 ($P<0.05$),ADL、ZBI 评分也显示出下降趋势 ($P<0.05$),说明地黄益智方和吡拉西坦对 VD 患者的总体认知功能均具有积极的改善作用;进一步分析发现,治疗组在提升 MoCA 评分、降低 ZBI 和 ADL 评分方面明显优于对照组 ($P<0.05$);然而,在 MMSE 评分的改善上,两组在治疗前后并未显示出显著差异 ($P>0.05$),这可能与治疗疗程有关,未来的研究可以考虑延长治疗疗程以及增加随访时间,以利于更全面地评估两种治疗方案的长期疗效。在安全性评价方面,本研究未发现服用地黄益智方和吡拉西坦出现明显的不良反应,表明两种治疗方案均具有较好的安全性。然而,鉴于本研究样本量有限,对于地黄益智方的长期安全性和不良反应仍需进一步观察和研究。

综上所述,地黄益智方可以有效改善高原地区肾精亏虚型 VD 患者的中医症状,提升患者认知功能,且无明显不良反应,其作用机制有待进一步研究。在目前缺乏广泛公认有效的治疗 VD 的药物情况下,根据补肾、填精、益髓原则进行有针对性的中医药干预,为高原地区治疗 VD 及延缓或阻止 VD 的发生发展提供了一种选择,充分发挥了中医药优势。

参考文献:

- [1] SMITH E E. Clinical presentations and epidemiology of vascular

- dementia[J]. Clin Sci, 2017, 131(11): 1059-1068.
- [2] RIEDEL O, BRAITMAIER M, LANGNER I, et al. Dementia in health claims data: The influence of different case definitions on incidence and prevalence estimates[J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2023, 32(2): e1947.
- [3] ZONNEVELD T P, RICHARD E, VERGOUWEN M D, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 7(7): CD007858.
- [4] ATTI A R, VALENTE S, IODICE A, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2019, 27(6): 625-637.
- [5] 李晗,王蕾. 血管性认知障碍发病机制的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(2): 363-368.
- [6] 范雪静,王兴臣. 脑小血管病所致认知障碍的中西医研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(20): 199-202.
- [7] 王春旭,马静毅,顾超. 非痴呆型血管性认知障碍中西医治疗进展[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(3): 370-375.
- [8] NIAZ A, NAYYAR S. Cerebrovascular stroke at high altitude[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2003, 13(8): 446-448.
- [9] 刘玉婷,顾耘,潘露茜. 补肾法治疗血管性痴呆的机制研究进展[J]. 老年医学与保健, 2024, 30(1): 250-253.
- [10] 顾超,袁灿兴,安红梅,等. 地黄益智方治疗肾精亏虚兼痰瘀络非痴呆型血管性认知功能障碍 36 例[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(2): 37-39.
- [11] 顾超,沈婷,梅国江,等. 遗忘型轻度认知损害中医证型分布特点的临床观察研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2881-2884.
- [12] 顾超,安红梅. 基于文献的轻度认知障碍中医证型和用药规律分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(10): 27-29.
- [13] 顾超,安红梅,袁灿兴,等. 西藏日喀则地区老年轻度认知损害患者的中医证型分布特点和影响因素分析[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(1): 110-113.
- [14] 顾超,安红梅,袁灿兴,等. 地黄益智颗粒干预遗忘型轻度认知损害向痴呆转化的临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(4): 7-10, 20.
- [15] 沈婷,黄宁静,顾超. 辨证分型治疗遗忘型轻度认知损害患者临床疗效研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 362-365.
- [16] 马静毅,顾超,王春旭. 淫羊藿及其提取物在血管性痴呆作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(7): 1280-1285.
- [17] 孙羿帆,顾超,马静毅,等. 地黄益智方治疗卒中后认知障碍非痴呆肾精亏虚证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(7): 663-669.
- [18] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970.
- [19] 国家药品监督管理局. 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.
- [20] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南(2017 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 21-35.
- [21] 何江,桂俊豪,余伍忠,等. MMSE、HIS、ADL 在阿尔茨海默病筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(7): 28-30.
- [22] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [23] 侯哲. Zarit 护理负担量表中文版的研制及初步应用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2005.
- [24] 高玲,胡亚男. 基于肾-脑相关理论谈血管性痴呆从肾论治[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(9): 46-49.
- [25] 赵捷,赵明,裴卉,等. 基于《灵枢·本神》探讨从“心-脾-肾”轴论治血管性痴呆[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(5): 41-46.
- [26] 邹鹏,蒋晓帆,罗鹏,等. 高原低氧环境中的颅脑损伤患者继发性脑损伤发病机制研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(3): 101-104.
- [27] 顾超,袁灿兴,沈婷,等. 地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病患者 50 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 482-485.
- [28] 安红梅,顾超,靳森,等. 地黄益智方对 $A\beta_{1-40}$ 所致老年性痴呆模型大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(7): 1409-1411.
- [29] 安红梅,胡兵,邢三丽,等. 地黄益智方对老年性痴呆模型大鼠细胞周期蛋白异常表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(1): 47-49.
- [30] 安红梅,胡兵,陈久林,等. 地黄益智方对 $A\beta_{1-40}$ 所致老年性痴呆模型大鼠细胞凋亡相关基因表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 141-144.
- [31] 安红梅,史云峰,胡兵,等. 地黄益智方对 D-半乳糖衰老模型大鼠脑组织 SA- β -gal 活性的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 547-549.
- [32] 安红梅,张占鹏,史云峰,等. 补肾填精方对 $A\beta_{1-40}$ 所致老年性痴呆模型大鼠行为学及病理学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 23-26.

编辑:马丽亚

收稿日期:2024-06-19