

· 中医 · 中西医结合 ·

加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍患者的临床疗效及其对神经功能、炎症反应、氧化应激的影响

陈刚, 周海娟, 符文雄, 徐玉婷

【摘要】 目的 观察加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍患者的临床疗效, 并分析其对神经功能、炎症反应、氧化应激的影响。**方法** 选取 2017 年 6 月—2018 年 5 月海口市中医医院收治的脑小血管病所致认知障碍患者 89 例, 采用随机数字表法分为对照组 44 例和观察组 45 例。对照组患者采用西医常规治疗, 观察组患者在对照组治疗基础上给予加味地黄饮子治疗; 两组患者均连续治疗 2 周。比较两组患者治疗前后中医症候积分、简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 评分、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分、实验室检查指标 [包括基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、 β 淀粉样蛋白₁₋₄₀ ($A\beta_{1-40}$)、脑源性神经生长因子 (BDNF)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及超氧化物歧化酶 (SOD)] ; 并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1) 两组患者治疗前乏力、腰膝酸软、头晕耳鸣积分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 观察组患者治疗后乏力、腰膝酸软、头晕耳鸣积分低于对照组 ($P<0.05$) 。(2) 两组患者治疗前 MMSE 评分、MoCA 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 观察组患者治疗后 MMSE 评分、MoCA 评分高于对照组 ($P<0.05$) 。(3) 两组患者治疗前 MMP-9、 $A\beta_{1-40}$ 、BDNF、hs-CRP 及 SOD 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 观察组患者治疗后 MMP-9、 $A\beta_{1-40}$ 、hs-CRP 水平低于对照组, BDNF、SOD 水平高于对照组 ($P<0.05$) 。(4) 两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。**结论** 加味地黄饮子能有效减轻脑小血管病所致认知障碍患者的临床症状、炎症反应及氧化应激, 改善患者认知功能、神经功能, 且安全性较高。

【关键词】 脑小血管病; 认知障碍; 加味地黄饮子; 治疗结果; 神经功能; 炎症反应; 氧化应激

【中图分类号】 R 743 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.y01

陈刚, 周海娟, 符文雄, 等. 加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍患者的临床疗效及其对神经功能、炎症反应、氧化应激的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (6) : 78-81. [www.syxnf.net]

CHEN G, ZHOU H J, FU W X, et al. Clinical effect of modified rehmanniae cold decoction on cognitive disorder caused by cerebral small vessel disease and its impact on neurological function, inflammatory reaction and oxidative stress [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (6) : 78-81.

脑小血管病是一种由多因素引发的脑皮质下微小动脉及静脉病变, 从而导致皮质下相应供血部位缺血而出现的以多发白质损伤或点状腔隙性梗死为主要临床表现的症候群^[1], 其发病率较高, 但早期临床症状并不典型, 且随着病情发展患者可出现认知障碍甚至血管性痴呆, 严重影响患者日常生活^[2]。目前, 脑小血管病所致认知障碍尚无特效药, 而改善微循环、营养神经对脑小血管病所致认知障碍的治疗效果有限^[3]。中医学理论认为, 脑小血管病所致认知障碍属“痴呆病”范畴, 肾藏精, 为先天之本, 肾精亏虚、脑髓失养故而发病, 因此其治疗应以补肾填精为主, 并兼顾疾病发展过程中出现的痰瘀病邪。地黄饮子是治疗“暗症”的经典方, 具有补肾阳、滋肾阴、开窍化痰等功效。本研究旨在观察加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍患者的临床疗效, 并分析其对神经功能、炎症反应、氧化应激的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 初次发生脑小血管病; (2) 简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 评分 <23 分

或 ≤ 26 分 (大学及以上学历者); (3) 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分 <26 分, 如受教育年限 <12 年则加 1 分。排除标准: (1) 合并脑出血、颅内肿瘤者; (2) 合并老年性痴呆、肝性脑病等影响意识的疾病者; (3) 伴有肝、肾功能障碍者; (4) 妊娠期、哺乳期妇女; (5) 伴有语言障碍或精神障碍而无法配合研究者; (6) 对本研究所用药物过敏者。

1.2 一般资料 选取 2017 年 6 月—2018 年 5 月海口市中医医院收治的脑小血管病所致认知障碍患者 89 例, 均符合《中国脑小血管病诊治共识》^[4] 中脑小血管病的诊断标准及 Rock-wood 血管性认知障碍诊断标准^[5], 属于《中医病证诊断疗效标准》^[6] 中的肾虚痰阻、瘀血阻滞证型。采用随机数字表法将所有患者分为对照组 44 例和观察组 45 例。两组患者性别、年龄、受教育年限、病程及合并症比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经海口市中医医院医学伦理委员会审核批准 (批文编号: 20160913), 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 对照组患者采用西医常规治疗, 包括阿司匹林 (拜耳医药保健有限公司生产, 生产批号: 20161018、20170715) 1 片/次, 1 次/d; 瑞舒伐他汀 (鲁南制药集团生产,

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	合并症 [n (%)]		
						糖尿病	高血压	高血脂症
对照组	44	25/19	58.3 \pm 6.9	6.0 \pm 1.5	14.8 \pm 4.6	14(31.8)	10(22.7)	20(45.5)
观察组	45	27/18	59.0 \pm 6.4	6.0 \pm 1.7	14.7 \pm 4.8	13(28.9)	12(26.7)	21(46.7)
$\chi^2(t)$ 值		0.093	0.419 ^a	0.507 ^a	0.284 ^a	0.090	0.186	0.013
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: ^a 为 t 值

生产批号: 20161108、20171108) 10 mg/次, 1次/d; 胞磷胆碱钠胶囊(齐鲁制药有限公司生产, 生产批号: 20161227、20170624) 200 mg/次, 3次/d。合并高血压、糖尿病者给予对症治疗。

1.3.2 观察组 观察组患者在对照组治疗基础上给予加味地黄饮子治疗, 药剂组方: (生)地黄 15 g, (炮)附子 10 g, 茯苓 20 g, 巴戟天 15 g, 肉苁蓉 15 g, 地龙 9 g, 远志 15 g, 丹参 10 g, 川芎 12 g, 麦冬 15 g, 山茱萸 10 g, 菟丝子 15 g, 五味子 15 g, 石斛 9 g, 甘草 3 g。乏力明显者加入参 6~10 g; 小便清长、夜尿频者加益智仁、乌药各 10 g; 大便溏者加淮山药 30 g; 刺痛明显者加红花 10 g; 失眠者加酸枣仁 20 g、制首乌 15 g; 五心烦热者加地骨皮 15 g。中药饮片均购自浙江中医药大学中药饮片有限公司, 由医院中药房统一提供。1剂/d, 每剂药采用标准煎煮法煎煮并取汁 300 ml, 分上午、下午两次服用, 两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标

1.4.1 中医症候积分 比较两组患者治疗前后中医症候积分, 主要包括乏力、腰膝酸软、头晕耳鸣, 其中 0 分: 无症状; 1 分: 症状轻, 偶尔发作, 不影响工作、日常生活; 2 分: 症状时常发作, 已影响患者工作、日常生活, 但尚可忍受; 3 分: 症状严重, 患者不能正常工作、生活^[7]。

1.4.2 MMSE 评分、MoCA 评分 比较两组患者治疗前后 MMSE 评分、MoCA 评分, 其中 MMSE 包括 30 项内容, 每项内容回答正确得 1 分、错误得 0 分, 评分越高提示患者认知功能越好^[8]。MoCA 包括命名、抽象能力、语言能力、执行力、注意力、延迟记忆 6 个项目, 总分 30 分, 评分越高提示患者认知功能越好^[9]。

1.4.3 实验室检查指标 分别于治疗前后采集两组患者肘静脉血 3 ml, 3 500 r/min 离心 10 min (离心半径 8 cm), 采用放射免疫测定法检测基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、 β 淀粉样蛋白₁₋₄₀ ($A\beta_{1-40}$) 水平, 试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测脑源性神经生长因子 (BDNF)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 采用分光光度法检测过氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 实验室检查指标均由医院检验科高年资医师统一完成。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况, 主要包括肝功能异常、皮疹、胃肠道不适, 不良反应严重者应及时进行药物干预并退出研究。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理, 性别、合并症及不良反应为计数资料, 组间比较采用 χ^2 检

验; 年龄、受教育年限、病程、中医症候积分、MMSE 评分、MoCA 评分、实验室检查指标为计量资料, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验。以 (双侧) $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医症候积分 两组患者治疗前乏力、腰膝酸软、头晕耳鸣积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗后乏力、腰膝酸软、头晕耳鸣积分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.2 MMSE 评分、MoCA 评分 两组患者治疗前 MMSE 评分、MoCA 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗后 MMSE 评分、MoCA 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 实验室检查指标 两组患者治疗前 MMP-9、 $A\beta_{1-40}$ 、BDNF、hs-CRP 及 SOD 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗后 MMP-9、 $A\beta_{1-40}$ 、hs-CRP 水平低于对照组, BDNF、SOD 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 不良反应 治疗期间, 对照组患者不良反应发生率为 13.6% (6/44), 观察组患者为 11.1% (5/45); 两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.131$, $P > 0.05$, 见表 5)。

表2 两组患者治疗前后中医症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of TCM symptoms integral between the two groups before and after treatment

组别	例数	乏力		腰膝酸软		头晕耳鸣	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	2.37 \pm 0.41	1.30 \pm 0.21	2.42 \pm 0.46	1.39 \pm 0.27	2.19 \pm 0.50	1.37 \pm 0.32
观察组	45	2.31 \pm 0.47	0.75 \pm 0.17	2.36 \pm 0.41	0.81 \pm 0.21	2.13 \pm 0.43	0.72 \pm 0.15
t 值		0.607	12.618	0.529	10.816	0.394	9.815
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表3 两组患者治疗前后 MMSE 评分、MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of MMSE score and MoCA score between the two groups before and after treatment

组别	例数	MMSE 评分		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	19.61 \pm 3.81	24.81 \pm 2.94	19.18 \pm 3.74	24.37 \pm 4.75
观察组	45	19.98 \pm 3.49	27.42 \pm 3.07	19.44 \pm 3.83	28.83 \pm 3.64
t 值		0.706	12.081	0.483	9.301
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: MMSE= 简易智能精神状态检查量表, MoCA= 蒙特利尔认知评估量表

表5 两组患者治疗期间不良反应发生情况 [n (%)]

Table 5 Incidence of adverse reactions in the two groups during treatment

组别	例数	肝功能异常	皮疹	胃肠道不适
对照组	44	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)
观察组	45	1 (2.2)	0	4 (8.9)

表 4 两组患者治疗前后实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of laboratory examination results between the two groups before and after treatment

组别	例数	MMP-9 (mg/L)		A β_{1-40} (ng/L)		BDNF (μ g/L)		hs-CRP (mg/L)		SOD (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	329.26 \pm 47.51	261.24 \pm 38.32	184.37 \pm 27.46	146.49 \pm 23.27	3.19 \pm 0.35	3.97 \pm 0.54	9.09 \pm 1.51	5.31 \pm 0.73	29.24 \pm 5.60	38.37 \pm 4.32
观察组	45	327.35 \pm 48.47	197.81 \pm 29.27	183.65 \pm 27.18	120.87 \pm 18.24	3.27 \pm 0.43	5.06 \pm 0.63	9.42 \pm 1.32	3.17 \pm 0.45	29.10 \pm 5.29	47.52 \pm 5.15
t 值		0.398	9.162	0.476	11.409	0.607	6.140	0.473	8.194	0.517	8.607
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: MMP-9= 基质金属蛋白酶 9, A β_{1-40} = β 淀粉样蛋白₁₋₄₀, BDNF= 脑源性神经生长因子, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, SOD= 超氧化物歧化酶

3 讨论

脑小血管病是临床常见的脑血管疾病,好发于老年人,以透明样变性、纤维素样坏死、闭塞等为主要临床表现,主要类型包括Binswanger 脑病、腔隙性脑梗死及淀粉样脑动脉病^[10]。目前,小血管直径范围界定尚存在争议,国内学者认为直径为 30~300 μ m 的血管为小血管,国外学者则认为直径为 100~400 μ m 的血管为小血管^[11]。既往研究表明,脑小血管病变部位较局限,神经功能损伤较轻,但疾病进展可引起认知障碍,主要表现为记忆力降低、注意力减退、语言障碍等,若不及时干预则可发展为阿尔茨海默病、血管性痴呆,进而影响患者的日常生活、工作^[12]。脑小血管病导致认知障碍的机制较复杂,可能因为小动脉低灌注及狭窄可影响多条血管,进而促使动脉边缘带缺血,损伤深部白质及侧脑室,破坏额叶-皮质下环路,进而引发认知障碍^[13-14]。

中医学理论认为,脑小血管病所致认知障碍属“痴呆病”范畴,肾为先天之本,肾精充足则脏腑功能正常、精力充沛,肾藏精,精生髓,骨中之髓向上聚汇于脑又称脑髓。《医学入门》指出,“脑者髓之海”,认为肾中先天之精为生成脑髓的原始物质,脑主宰全身,脑髓内寓元神,统帅人体魂、魄、志、神、意。五脏气血精华上奉于脑,温养祖窍。《中国医药汇海》明确指出,肾精充足,髓海得养,则耳聪目明;反之则记忆衰退,精神呆滞,因此认知功能是评估肾精充盈程度的重要依据。有学者提出,肾虚是老年性脑改变的病理基础^[15]。何华等^[16]认为,脑小血管病所致认知障碍病机复杂,老年人基础疾病较多,常合并脑动脉硬化,瘀血内生,进而导致脑组织供氧不足而出现记忆力减退;且随着病情进展,气血逆乱,痰瘀并存,脑络痹阻而出现认知障碍。笔者认为脑小血管病所致认知障碍以肾虚为本,痰瘀交阻为标,病位在脑,治疗当以补益肾精、化痰散瘀为主。

地黄饮子是“暗瘕证”的经典方,方中(生)地黄、麦冬清热养阴,巴戟天、(炮)附子温补肾阳,三药合用阴阳同调,则气血生化有源,脏腑功能调和;石斛养阴清热、益胃,可加强(生)地黄养阴功效;茯苓健脾渗湿,安神;红花活血化瘀,丹参凉血散瘀,寒温同调,共奏活血化瘀功效;肉苁蓉温肾益精;远志宁心安神;川芎行气化瘀,可加强丹参、红花等活血功效;山茱萸、菟丝子补益肝肾;甘草调和药性。既往研究表明,肉苁蓉、菟丝子可改善脑功能,抗自由基,延缓衰老^[17]。李林等^[18]研究表明,山茱萸可阻碍神经毒素合成,促进 BDNF 生成,进而加速神经元修复。程小

明等^[19]研究发现,补肾中药可提高机体抗氧化能力、SOD 活性及乙酰胆碱含量,进而改善认知功能。本研究结果显示,观察组患者治疗后乏力、腰膝酸软、头晕耳鸣积分低于对照组,MMSE 评分、MoCA 评分高于对照组,提示加味地黄饮子能有效减轻脑小血管病所致认知障碍患者的临床症状,改善患者认知功能。

MMP-9 在重塑及降解细胞外基质平衡中发挥着重要作用,是临床常见的基质金属蛋白酶家族成员,其被激活后可破坏血-脑脊液屏障,加速斑块破裂,进而引发脑梗死^[20]。龙建庭等^[21]研究表明,MMP-9 是认知障碍的独立危险因素。 β 淀粉样蛋白(A β)是阿尔茨海默病患者脑中斑块的核心蛋白,具有较强的神经毒性,其在诱发炎症级联反应、细胞凋亡过程中发挥着重要作用,此外还可引发氧化应激^[22]。目前,A β 主要以 A β_{1-42} 及 A β_{1-40} 两种形式存在^[23]。动物实验结果显示,血管性痴呆大鼠海马体中 A β_{1-40} 水平升高,且 A β_{1-40} 水平与海马突触及认知障碍关系密切^[24]。陈地灵等^[25]研究发现,阿尔茨海默病小鼠脑皮质 A β_{1-40} 水平较正常对照小鼠明显升高,而采用白藜芦醇灌胃 90 d 后脑皮质 A β_{1-40} 水平逐渐降低,提示 A β_{1-40} 与认知功能有关。本研究结果显示,观察组患者治疗后 MMP-9、A β_{1-40} 、水平低于对照组,提示加味地黄饮子能有效减轻脑小血管病所致认知障碍患者认知障碍,改善患者认知功能。

BDNF 是临床常见的神经营养因子,主要分布于皮质区及海马区,其在神经元生长、分化及生理功能维持中发挥着重要作用。既往研究表明,小血管病变引起脑组织损伤可经调节 Caspase-3 活性而阻止神经元凋亡,同时 BDNF 还可加速神经功能修复,BDNF 水平升高提示机体神经功能修复效果较理想^[26]。于广石等^[27]研究表明,脑缺血动物模型海马齿状回 BDNF 水平高于假手术组,分析其原因可能为机体缺血缺氧代偿期抵抗能力增强所致。脑血管病变患者长期存在炎症反应,进而使机体抗氧化能力降低,氧化应激反应增强,因此抗氧化治疗可能减轻机体炎症反应程度^[28]。SOD 具有较强的抗氧化作用,是体内主要自由基清除剂,当无氧酵解增加、抗氧化能力降低时其水平明显降低。本研究结果显示,观察组患者治疗后 hs-CRP 水平低于对照组,BDNF、SOD 水平高于对照组,提示加味地黄饮子能有效减轻脑小血管病所致认知障碍患者炎症反应及氧化应激,改善患者神经功能。本研究结果还显示,两组患者治疗期间不良反应发生率间无统计学差异,提示加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍患

者的安全性较高。笔者认为加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍的机制可能如下: (1) 加味地黄饮子可降低 hs-CRP 等促炎性因子水平, 减轻机体炎性反应, 抑制炎症渗出, 进而保护血管内皮功能, 改善高凝状态, 防治小血管病变进一步加重; (2) 加味地黄饮子可通过直接抑制氧自由基合成而发挥抗氧化作用; (3) 加味地黄饮子的神经功能保护机制较为复杂, 可能与减轻炎性反应、氧化应激有关。

综上所述, 加味地黄饮子能有效减轻脑小血管病所致认知障碍患者的临床症状、炎性反应及氧化应激, 改善患者认知功能、神经功能, 且安全性较高。

参考文献

- [1] 黄芳. 脑小血管病致认知功能障碍临床治疗及观察[J]. 河北医药, 2014, 36(10): 1526-1527. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2014.10.038.
- [2] 韩翔, 吕铁, 朱珠, 等. 脑小血管病胆碱能损害影像学及认知功能的相关性研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2013, 19(4): 312-316. DOI: 10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2013.04.005.
- [3] 赵赞, 林琳, 张玉涛, 等. 补肾益智活血法对老年痴呆患者认知功能及其血管炎性反应影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 185-187. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2017.07.050.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [5] ROCKWOOD K, HOWARD K, MACKNIGHT C, et al. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment[J]. Neuropidemiology, 1999, 18(5): 248-254. DOI: 10.1159/000026219.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 201.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 162-167.
- [8] 时晶, 倪敬年, 田金洲, 等. 中国痴呆诊疗指南——轻度认知损害诊疗指南解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(10): 67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2012.10.019.
- [9] 王旭霞, 巩尊科, 陈伟, 等. 脑卒中认知障碍患者 MRS 与简易精神状态量表的相关性研究[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(5): 40-43.
- [10] 王太山. 通窍活血汤化裁联合奥拉西坦治疗瘀血阻窍证血管性痴呆的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(3): 316-317, 342. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.03.035.
- [11] 倪初源, 汪飞. 脑小血管病的药物治疗研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(2): 279-281. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.049.
- [12] 贾俊栋, 岳卫东. 脑小血管病研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(2): 98-101.
- [13] 黄晓芸, 徐安定, 梅志忠, 等. 血清 IGF-1、HCY、CRP 及 $A\beta_{1-42}$ 水平与脑卒中后并发血管性认知功能障碍的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14): 3864-3865. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.14.031.
- [14] 贾俊栋, 岳卫东. 脑小血管病研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(2): 98-101.
- [15] 张连城, 张玉莲, 张权. 从肾藏精论治老年痴呆[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1456-1458. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.17.012.
- [16] 何华, 王桂香. 老年期虚损痰瘀病机初探[J]. 陕西中医, 2003, 24(12): 1101-1104. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2003.12.033.
- [17] 赵志国, 曹焯民, 王义成, 等. 健脾补肾利湿方对高尿酸肾病模型大鼠抗炎、抗氧化作用的研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(12): 71-74. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2017.12.021.
- [18] 李林, 魏海峰, 张兰, 等. 中医“肾生髓, 脑为髓海”现代生物学基础探讨[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(17): 1397-1400, 1417. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-5302.2006.17.001.
- [19] 程小明, 曾永青, 李惠萍, 等. 补肾益脑方治疗老年轻度认知障碍的疗效及对血清 Ach、SOD、MDA 的影响[J]. 中药材, 2014, 37(6): 1108-1109. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2014.06.020.
- [20] 刘冉, 邢海英, 郝洪军, 等. 血清 MMP-9 和 TIMP-1 与脑梗死后认知障碍的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(5): 405-408.
- [21] 龙建庭, 游咏. 尼莫地平联合阿托伐他汀治疗对血管性认知障碍患者的 MDA 和 MMP-9 影响的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(6): 357-359. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.011.
- [22] 李艳杰. 脑微出血患者血清 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 的检测及其意义[J]. 临床研究, 2018, 26(1): 95-96.
- [23] 王茜, 徐玉振. 普罗布考对血管性痴呆大鼠行为学及海马细胞凋亡的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(3): 226-227. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2015.03.019.
- [24] 董雯. 阿尔茨海默病模型的建立及多奈哌齐与维拉帕米对其影响的研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2011.
- [25] 陈地灵, 张鹏, 林励, 等. 巴戟天低聚糖对 $A\beta_{25-35}$ 致拟痴呆模型大鼠学习记忆障碍的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 271-276. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2013.02.28.
- [26] 陈小凡. 盐酸甲氯芬酯对血管性痴呆大鼠 BDNF 表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2009, 34(2): 219-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2707.2009.02.037.
- [27] 于广石, 周小荣. 鼠神经生长因子对脑梗死患者 VEGF、BDNF、IGF-1 及血清细胞因子水平的影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(3): 381-384. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.03.022.
- [28] 张文, 郑卫莉, 王东. 金水宝胶囊辅助治疗对糖尿病肾病患者血清炎性因子、氧化应激及肾功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2627-2630. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170926.008.

(收稿日期: 2019-01-20; 修回日期: 2019-05-18)

(本文编辑: 谢武英)