

## 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆临床疗效和安全性 Meta 分析

张令霖<sup>1</sup>, 连新福<sup>2</sup>, 陈昕<sup>2</sup>, 白永军<sup>2</sup>, 赵晶<sup>2</sup>

(1. 南方科技大学医院, 广东深圳 518055; 2. 广东省中医院珠海医院神经内科, 广东珠海 519015)

**摘要:**【目的】系统评价通窍活血汤联合西药与常规疗法(简称西药治疗)治疗血管性痴呆的临床疗效和安全性。【方法】计算机检索 PubMed、Embase、Medline、Cochrane Library、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)等, 收集关于通窍活血汤联合西药与常规疗法(观察组)对比西药与常规疗法(对照组)治疗血管性痴呆的随机对照试验(RCTs), 通过 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的研究进行文献质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。【结果】共纳入 16 项研究, 合计 1 415 例患者, 其中对照组 707 例, 观察组 708 例。Meta 分析结果显示: 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆的临床疗效显著高于单纯西药治疗[OR=3.28, 95% CI(2.45, 4.40)], 通窍活血汤联合西药较单纯西药治疗可显著提高简易精神状态评价量表(MMSE)评分[MD=3.31, 95% CI(2.63, 3.99)], 差异均有统计学意义( $P < 0.000 01$ )。两组之间在用药安全性方面差异无统计学意义[OR=0.87, 95% CI(0.42, 1.80),  $P = 0.71$ ]。【结论】目前文献证据表明, 在西药治疗的基础上加用通窍活血汤可有效提高血管性痴呆的临床疗效, 改善 MMSE 评分, 并且不会明显增加不良反应的发生率。

**关键词:** 通窍活血汤; 西药; 血管性痴呆; 临床疗效; 安全性

中图分类号: R749.053; R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)10-2287-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbcm.2021.10.042

## Meta-analysis of Clinical Efficacy and Safety of *Tongqiao Huoxue* Decoction Combined with Western Medicine in Treating Vascular Dementia

ZHANG Ling-Lin<sup>1</sup>, LIAN Xin-Fu<sup>2</sup>, CHEN Xin<sup>2</sup>, BAI Yong-Jun<sup>2</sup>, ZHAO Jing<sup>2</sup>

(1. Southern University of Science and Technology Hospital, Shenzhen 518055 Guangdong, China; 2. Dept. of Neurology, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai 519015 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of *Tongqiao Huoxue* Decoction combined with oral use of western medicine and conventional therapy (hereinafter referred to as western medicine treatment) in the treatment of vascular dementia. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of *Tongqiao Huoxue* Decoction combined with western medicine treatment (observation group) versus western medicine treatment (control group) in the treatment of vascular dementia were collected by computer retrieval of the databases of PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang, and CBM. The literature quality of the included studies was evaluated by Cochrane bias risk assessment tool, and meta-analysis was performed by using RevMan5.3 software. **Results** A total of 16 studies were included and involved 1 415 patients, 707 patients in the control group and 708 patients in the observation group. The results of meta-analysis showed that the clinical efficacy of *Tongqiao Huoxue* Decoction combined with western medicine treatment in treating vascular dementia was superior to that of the western medicine treatment [OR=3.28, 95% CI(2.45, 4.40)], and *Tongqiao Huoxue* Decoction combined with western medicine treatment was more effective on improving the MMSE scores than western medicine treatment alone[MD=3.31, 95% CI(2.63, 3.99)], the differences being all significant ( $P < 0.000 01$ ). There was no significant difference in medication safety between the two groups [OR=0.87, 95% CI(0.42, 1.80),  $P = 0.71$ ]. **Conclusion** Current literature evidence shows that the application of

收稿日期: 2020-11-27

作者简介: 张令霖(1992-), 男, 医师, 硕士; E-mail: 951842975@qq.com

通讯作者: 连新福(1969-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: 2309600246@qq.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20171248)

*Tongqiao Huoxue* Decoction on the basis of western medicine treatment can effectively enhance the clinical efficacy for vascular dementia and improve the MMSE scores, without increasing the incidence of adverse reactions.

**Keywords:** *Tongqiao Huoxue* Decoction; western medicine; vascular dementia; clinical efficacy; safety

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是一种临床常见的痴呆类型,指由于各种脑区低灌注脑血管疾病导致的严重获得性智能损害综合征,临床主要以认知功能、行为记忆等方面出现功能性障碍为表现,其发病率仅次于阿尔茨海默病,可严重威胁患者生命健康和生活质量,给患者家庭和社会带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。高血压、心脏病、脑卒中以及脑萎缩等疾病是血管性痴呆的重要危险因素<sup>[2]</sup>。研究表明,脑卒中患者发生血管性痴呆的机率明显高于非脑卒中患者,并且脑卒中发病率逐年上升,发病群体亦呈现出明显的年轻化趋势<sup>[3]</sup>。目前临床上治疗血管性痴呆主要采用多奈哌齐、吡拉西坦等药物来改善患者症状及提高患者生活质量,但部分患者用药后会出现头晕、头痛、精神紊乱等不良反应。中医药治疗血管性痴呆具有临床疗效确切且安全性较高的特点<sup>[4]</sup>。本研究采用系统评价的方法分析通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆的疗效和安全性,以期为中医药治疗血管性痴呆提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 计算机检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang)、中国生物医学文献数据库(CBM)等中文数据库,以及PubMed、Embase、Medline、Cochrane Library等英文数据库,结合手工检索相关杂志,检索时间为各数据库建库时间至2020年11月。中文检索词采用“通窍活血汤”“血管性痴呆”等,英文检索词采用“*Tongqiao Huoxue* Decoction”“vascular dementia”等。

**1.2 纳入标准** ①文献类型:采用通窍活血汤联合口服西药与常规疗法(观察组)对比口服西药与常规疗法(对照组)治疗血管性痴呆的随机对照试验(RCTs);②研究对象:RCTs的患者为参照权威诊断标准明确诊断<sup>[5]</sup>的血管性痴呆患者,年龄、性别、国籍、民族、信仰等不受限制;③干预措施:对照组采用口服西药与常规疗法(以下简称西

药治疗),观察组的干预措施为在对照组的基础上加用通窍活血汤治疗;④结局指标:临床总有效率[总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%]、简易精神状态评价量表(MMSE)评分及不良反应。

**1.3 排除标准** ①动物实验研究、经验总结及个案等非临床随机对照试验的文献;②受试者合并有心肺、胃肠等严重疾病的文献;③干预措施可能受到其他治疗药物干扰的文献;④数据不完整或有明显错误的文献;⑤重复发表的文献(取其中1篇)。

**1.4 资料提取和质量评价** 由2名专业研究人员独立提取纳入文献的基本信息,内容包括作者及发表年份、样本量、治疗措施、用药疗程、结局指标等。根据Cochrane评价员手册进行方法学质量评价,评价内容包括:随机序列的生成是否正确;是否实施分配隐藏;是否实施盲法;结局指标是否完整;是否存在选择性报告;是否存在其他偏倚。当两人评价出现分歧时可相互讨论或请教相关专家决定。

**1.5 统计方法** 采用RevMan 5.3软件对合并后的结局指标数据进行统计分析。分类变量以比值比(OR)表示合并效应量,连续性变量以均数差(MD)表示合并效应量,区间估计以95%可信区间(CI)表示。异质性分析方法如下:若 $P \geq 0.1$ , $I^2 \leq 50\%$ 时,可认为文献之间不存在异质性,采用固定效应模型分析;否则,则认为文献之间存在一定的异质性,可进行亚组及敏感性分析以减小异质性,然后采用固定效应模型分析。若经处理后,异质性仍然较大,则采用随机效应模型分析。绘制漏斗图检测潜在的发表性偏倚。

## 2 结果

**2.1 纳入文献的基本特征** 文献检索流程及结果见图1。共纳入16项研究<sup>[6-21]</sup>,包括1415例血管性痴呆患者,其中对照组707例,观察组708例。所有研究的对照组均采用口服西药与常规疗法治

疗, 观察组均采用通窍活血汤联合口服西药与常规疗法。16 项研究均提及“随机”; 12 项研究<sup>[6-10, 14-19, 21]</sup>说明了随机分组方式, 其中 11 项研究<sup>[6-10, 15-19, 21]</sup>采用随机数字表法, 1 项研究<sup>[14]</sup>采用随机信封法。所有研究均未说明是否实施分配隐藏及盲法; 各研究用药疗程在 4 周~3 个月之间。纳入文献一般情况见表 1, 纳入文献的偏倚风险评估见图 2。

## 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 总体有效率** 所纳入的研究中有 14 项研究<sup>[6-19]</sup>报道了总体有效率, 异质性检验结果为  $P = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ , 表明研究之间不具有异质性, 故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示: 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆的总有效率显著高于单纯西药治疗 $[OR=3.28, 95\% CI(2.45, 4.40)]$ , 差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ )。结果见图 3。

**2.2.2 MMSE 评分** 所纳入的研究中有 14 项研究<sup>[6-7, 9-15, 17-21]</sup>报道了 MMSE 评分, 异质性检验结果为  $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 76\%$ , 表明研究之间具有异质性, 但考虑到各研究的异质性并非主要是临床及

方法学导致的, 故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示: 通窍活血汤联合西药治疗改善血管性痴呆的 MMSE 评分 $[MD=3.31, 95\% CI(2.63, 3.99)]$ , 与单纯西药治疗比较差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ )。结果见图 4。

**2.2.3 用药安全性** 所纳入的研究中有 5 项研究<sup>[6-7, 10-12]</sup>报道了用药安全性情况, 各组发生的不良反应以消化道症状、胸闷心痛、头晕、睡眠障

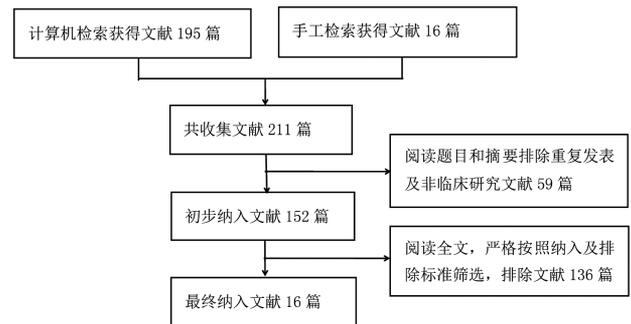


图 1 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆的文献检索流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening for RCTs of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine for the treatment of vascular dementia

表 1 纳入的通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆研究的基本特征

Table 1 General data of the included trials of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine for the treatment of vascular dementia

| 纳入研究                     | 样本量<br>(观察组/对照组; 例) | 干预措施        |               | 疗程   | 结局指标 |
|--------------------------|---------------------|-------------|---------------|------|------|
|                          |                     | 观察组         | 对照组           |      |      |
| 任永霞 2019 <sup>[6]</sup>  | 42/42               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+奥拉西坦、丁苯酞 | 4 周  | ①②③  |
| 刘占兵 2014 <sup>[7]</sup>  | 73/72               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+吡拉西坦     | 6 周  | ①②③  |
| 刘燕霞 2017 <sup>[8]</sup>  | 47/47               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+丁苯酞      | 1 个月 | ①    |
| 姜华 2018 <sup>[9]</sup>   | 60/60               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+奥拉西坦     | 12 周 | ①②   |
| 孙丽霞 2019 <sup>[10]</sup> | 45/45               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+多奈哌齐     | 3 个月 | ①②③  |
| 徐泽合 2018 <sup>[11]</sup> | 40/40               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+丁苯酞      | 3 个月 | ①②③  |
| 方央 2014 <sup>[12]</sup>  | 30/30               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+石杉碱甲     | 3 个月 | ①②③  |
| 曲丹 2017 <sup>[13]</sup>  | 45/45               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+石杉碱甲     | 3 个月 | ①②   |
| 朱云鹤 2019 <sup>[14]</sup> | 30/30               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+多奈哌齐     | 3 个月 | ①②   |
| 王太山 2016 <sup>[15]</sup> | 38/38               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+奥拉西坦     | 4 周  | ①②   |
| 王宗林 2019 <sup>[16]</sup> | 34/34               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+丁苯酞      | 4 周  | ①    |
| 王飞 2016 <sup>[17]</sup>  | 45/45               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+尼莫地平     | 12 周 | ①②   |
| 赵桂琴 2019 <sup>[18]</sup> | 41/41               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+茴拉西坦     | 12 周 | ①②   |
| 齐霁 2017 <sup>[19]</sup>  | 76/76               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+奥拉西坦     | 3 个月 | ①②   |
| 杨毅娟 2013 <sup>[20]</sup> | 29/29               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+多奈哌齐     | 1 个月 | ②    |
| 董凤林 2020 <sup>[21]</sup> | 33/33               | 通窍活血汤加减+对照组 | 常规疗法+奥拉西坦     | 4 周  | ②    |

①: 总有效率; ②: MMSE 评分; ③: 不良反应

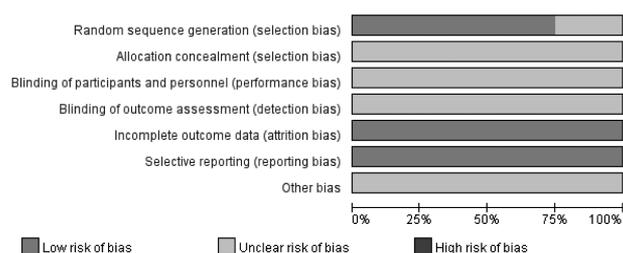


图2 纳入的通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆研究的总体偏倚风险评估结果

Figure 2 Results for the risk of bias assessment of the overall included trials of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine for the treatment of vascular dementia

碍、肌肉痉挛等为主。异质性检验结果为  $P < 0.95$ ,  $I^2 = 0\%$ , 表明研究之间不具有异质性, 故采

用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示: 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆的用药后不良反应发生率与单纯西药治疗比较差异无统计学意义 [ $OR=0.87$ ,  $95\%CI(0.42, 1.80)$ ,  $P = 0.71$ ]。结果见图5。

2.2.4 敏感性分析 对存在异质性的研究通过逐个剔除单个研究后, 对余下研究进一步作Meta分析, 其结果与整体合并分析均无明显差异, 可认为本次研究结果的稳定性较好。

2.2.5 发表性偏倚 通过对报道了总体有效率的14项研究进行绘制漏斗图, 分析其发表性偏倚情况。结果显示: 图形呈集中分布, 且左右基本对称, 表明各项研究存在发表性偏倚的可能性较小, 结果较可靠。结果见图6。

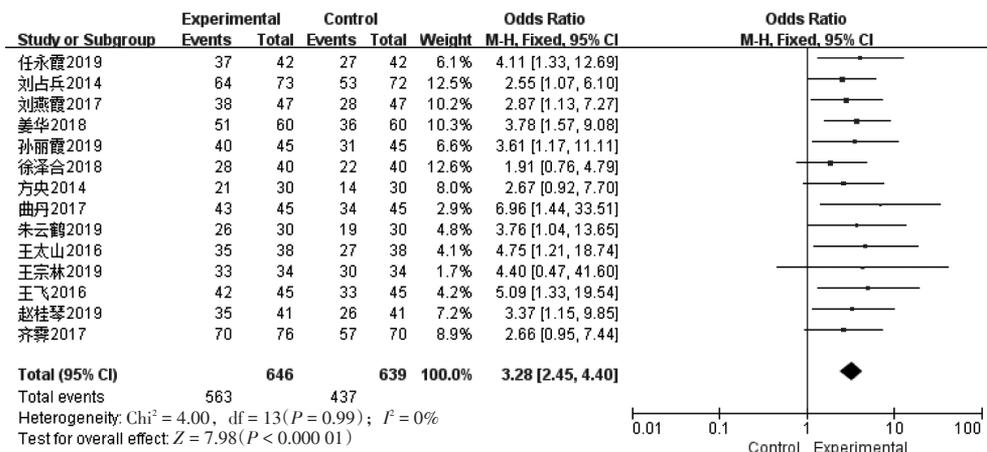


图3 通窍活血汤联合西药对比单纯西药治疗血管性痴呆总体有效率的森林图

Figure 3 Forest plot of the total effective rate in the trials of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine vs western medicine alone for the treatment of vascular dementia

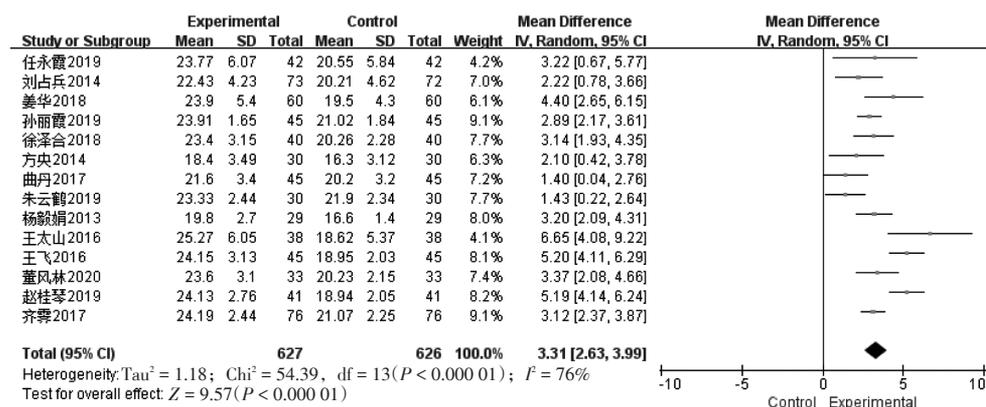


图4 通窍活血汤联合西药对比单纯西药改善血管性痴呆患者简易精神状态评价量表(MMSE)评分的森林图

Figure 4 Forest plot of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine vs western medicine alone in improving MMSE scores of vascular dementia patients

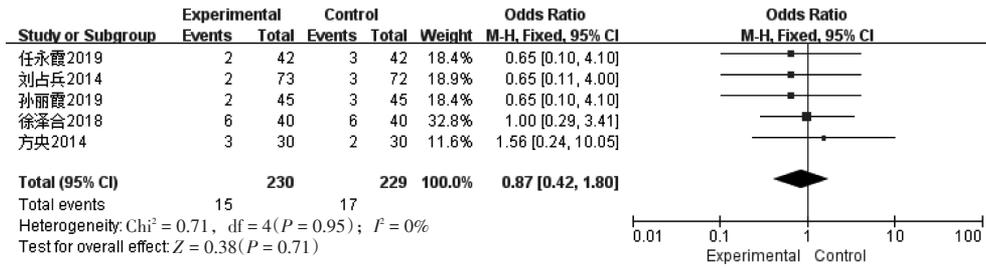


图5 通窍活血汤联合西药对比单纯西药治疗血管性痴呆不良反应的森林图

Figure 5 Forest plot of the adverse reaction in the trials of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine vs western medicine alone for the treatment of vascular dementia

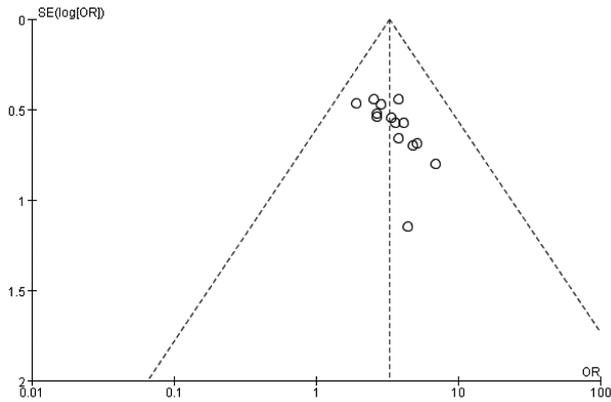


图6 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆研究的发表偏倚分析漏斗图

Figure 6 Funnel plot of the analysis results for publication bias in the trials of *Tongqiao Huoxue* Decoction plus western medicine for the treatment of vascular dementia

### 3 讨论

血管性痴呆属于中医学中的“痴呆”范畴, 古代医家认为血瘀闭阻脑络是该病的基本病机之一<sup>[4]</sup>。清代医家程钟龄在《医学心悟》中指出: “若心经不语, 必昏冒全不知人, 或兼直视、摇头等症, 盖心不受邪, 受邪则殆, 此败症也。若胞络受邪, 则时昏时醒, 或时自喜笑”。该书首次指出痴呆与中风、眩晕等病有关, 认为痴呆多因中风、眩晕日久不愈, 损伤正气; 或久病入络, 脑脉痹阻而致。王清任在《医林改错》中再次强调“久病入络即瘀血”, 并主张采用通窍活血汤进行治疗。通窍活血汤由麝香、川芎、桃仁、红花、赤芍、大枣、老葱、鲜姜等药物组成, 其中麝香开窍醒神、活血止痛, 川芎、桃仁、红花活血行气、祛风止痛, 赤芍散瘀止痛、凉血消肿, 大枣

调和肝脾, 老葱、鲜姜通阳散寒, 全方合用具有活血化瘀、通窍活络的功效。现代药理学研究发现, 通窍活血汤可有效降低脑组织中一氧化氮、内皮素1、氧自由基的含量, 促进脑代谢, 提高脑细胞对氧气和糖类营养物质的利用率, 从而缓解痴呆症状<sup>[22]</sup>。王鑫铭<sup>[23]</sup>通过实验研究发现, 通窍活血汤能明显降低血管性痴呆大鼠海马神经元细胞内乙酰胆碱酯酶(AchE)、Ca<sup>2+</sup>的浓度, 提高胆碱乙酰转移酶抗体(CHAT)浓度, 从而达到缓解神经细胞损伤的作用。另外, 葛朝亮等<sup>[24]</sup>的研究发现, 通窍活血汤能有效改善血管性痴呆大鼠模型的痴呆症状, 并认为其作用机制可能与纠正海马CA1区锥体细胞的异常病理形态以及提高脑皮质中乙酰胆碱的水平有关。

本研究结果显示: 在运用单纯常规西药的基础上加服通窍活血汤, 可明显提高血管性痴呆治疗的临床疗效[OR=3.28, 95% CI (2.45, 4.40), P<0.000 01], 改善MMSE评分[MD=3.31, 95% CI (2.63, 3.99), P<0.000 01], 且不会明显升高不良反应的发生率[OR=0.87, 95% CI (0.42, 1.80), P=0.71]。但本研究尚存在以下局限性: 首先, 所有原始研究均为单一中心的小样本研究, 结论代表性较差; 其次, 纳入的文献方法学质量较低, 有4项研究未说明具体的随机分组方法, 所有研究均未说明是否实施分配隐藏及盲法, 不可避免会出现各类偏倚; 再次, 用药疗程不统一, 各研究用药疗程为4周~3个月不等, 也会造成治疗效果的差异。因此, 仍需要纳入更多设计严谨的多中心、大样本、操作严格的双盲随机对照试验文献, 以进一步验证其临床疗效和安全性。

## 参考文献:

- [1] 刘川杨,肖凌勇,屠建锋,等.中药复方治疗血管性痴呆的机制研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(2):696-701.
- [2] 陈奕奕,唐龙冲,方海波.血管性痴呆的特征及相关危险因素分析[J].中国现代药物应用,2019,13(16):71-72.
- [3] 刘艳贞.脑卒中史与缺血性脑卒中后血管性痴呆的关联性分析[J].河南医学研究,2018,27(1):56-57.
- [4] 杨秀娟.中医经方治疗血管性痴呆的现状[J].内蒙古中医药,2019,38(7):167-168.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑小血管病诊治共识[J].中华神经科杂志,2015,48(10):838-844.
- [6] 任永霞.通窍活血汤、养血清脑颗粒联合西药治疗血管性痴呆患者的临床观察[J].中国民间疗法,2019,27(7):50-51.
- [7] 刘占兵.通窍活血汤加减联合吡拉西坦治疗血管性痴呆73例疗效观察[J].国医论坛,2014,29(6):35-36.
- [8] 刘燕霞,田明华,熊瑜.中西医结合治疗血管性痴呆47例临床观察[J].湖南中医杂志,2017,33(10):49-51.
- [9] 姜华,邓芬.通窍活血汤结合奥拉西坦治疗血管性痴呆疗效观察[J].中医学报,2018,33(8):1515-1519.
- [10] 孙丽霞.通窍活血汤联合多奈哌齐治疗血管性痴呆45例临床观察[J].中国民族民间医药,2019,28(16):106-108.
- [11] 徐泽合,郭珏,郭燕洁.通窍活血汤联合丁苯酞治疗血管性痴呆瘀血内阻证临床观察[J].河南中医,2018,38(5):709-713.
- [12] 方央,孙奇华,尹琪华,等.活血化瘀方联合石杉碱甲对瘀血阻络型血管性痴呆认知功能的疗效观察[J].浙江中医杂志,2014,49(7):524.
- [13] 曲丹.通窍活血汤联合石杉碱甲片治疗血管性痴呆的疗效[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(14):76-77.
- [14] 朱云鹤,吴云虎,方向.通窍活血汤治疗瘀血内阻型血管性认知障碍的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(2):139-143.
- [15] 王太山.通窍活血汤化裁联合奥拉西坦治疗瘀血阻络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.
- [16] 王宗林.观察通窍活血汤、丁苯酞联合治疗血管性痴呆(VD)的临床疗效[J].名医,2019(3):258.
- [17] 王飞.针灸结合治疗血管性痴呆瘀血阻络证45例临床观察[J].新中医,2016,48(3):35-37.
- [18] 赵桂琴.通窍活血汤加减联合常规疗法治疗血管性痴呆临床研究[J].新中医,2019,51(2):70-72.
- [19] 齐霁,褚颖,李长慧,等.通窍活血汤联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床分析[J].中药药理与临床,2017,33(6):134-136.
- [20] 杨毅娟,杨雁.通窍活血汤对血管性痴呆患者认知功能的改善[J].北方药学,2013,10(10):24-25.
- [21] 董凤林.通窍活血汤治疗血管性痴呆的疗效及对血脂与同型半胱氨酸的影响[J].长春中医药大学学报,2020,36(2):309-311.
- [22] 刘占兵.通窍活血汤加减联合吡拉西坦治疗血管性痴呆73例疗效观察[J].国医论坛,2014,29(6):35-36.
- [23] 王鑫铭.基于Ca(2+)-CaMKII-CREB通路研究通窍活血汤对血管性痴呆大鼠的作用机制[D].合肥:安徽医科大学,2016.
- [24] 葛朝亮,汪宁.通窍活血汤改善拟血管性痴呆大鼠学习记忆作用的研究[J].中国药理学杂志,2012,47(8):590-594.

【责任编辑:贺小英】