

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.19.010

临床研究

# 复方通络饮治疗皮质下缺血性血管性轻度认知障碍 肝肾亏虚、痰瘀阻络证的随机对照试验

周子钦<sup>1</sup>, 戴隆华<sup>2</sup>, 符加荣<sup>1</sup>, 王敬卿<sup>1</sup>, 惠振<sup>1</sup>✉

1. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏省南京市秦淮区大明路 157 号, 210001; 2. 江苏省丹阳市中医院

**[摘要]** **目的** 观察复方通络饮治疗皮质下缺血性血管性轻度认知障碍 (SIVD-MCI) 肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者的临床疗效, 并探讨相关作用机制。**方法** 采用随机、平行、对照的临床试验方法, 纳入 110 例 SIVD-MCI 肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者, 随机分为治疗组和对照组各 55 例, 两组均给予基础治疗, 对照组再给予口服尼莫地平片, 每次 30 mg, 每日 3 次; 治疗组再给予复方通络饮口服, 每日 1 剂, 早晚温服。两组均治疗 12 周。治疗前后比较蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分、简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分、中医证候评分, 治疗前后检测患者血清神经血管营养因子 [血管内皮生长因子 (VEGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)] 水平, 以及血清氧化应激相关指标 [丙二醛 (MDA)、活性氧 (ROS)、超氧化物歧化酶 (SOD)] 水平, 并于治疗前后检测血常规、肝功能、肾功能指标, 记录试验期间不良反应的发生情况以判定安全性。**结果** 最终完成试验患者共 93 例, 其中治疗组 47 例, 对照组 46 例。与本组治疗前比较, 两组患者治疗后 MoCA、MMSE 评分和血清 VEGF、BDNF、IGF-1、SOD 水平均提高 ( $P < 0.05$ ), 中医证候总评分和血清 MDA、ROS 水平均降低 ( $P < 0.05$ )。与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 MoCA、MMSE 评分和血清 VEGF、BDNF、IGF-1、SOD 水平均提高, 中医证候总评分和血清 MDA、ROS 水平均降低 ( $P < 0.05$ )。治疗期间两组患者均未出现严重肝肾功能损害或死亡等不良结局, 实验室检测结果未见与试验药物相关且具有临床意义的变化。**结论** 复方通络饮可能通过提高 SIVD-MCI 肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者神经血管营养因子水平、抑制氧化应激反应, 从而发挥提高患者认知功能、改善临床症状的作用。

**[关键词]** 皮质下缺血性认知障碍; 血管性认知障碍; 复方通络饮; 肝肾亏虚; 痰瘀阻络; 神经血管营养因子; 氧化应激

皮质下缺血性认知障碍 (subcortical ischemic vascular cognitive impairment, SIVCI) 是血管性认知障碍最常见的亚型, 患者在认知下降过程中, 注意力、加工速度以及执行功能等领域呈现出具有特征性的早期受累表现, 且临床表现相对一致<sup>[1]</sup>。皮质下缺血性血管性轻度认知障碍 (subcortical ischemic vascular disease-mild cognitive impairment, SIVD-MCI) 是 SIVCI 的早期阶段, 其主要病因为小动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>。慢性缺血损伤脑血管内皮细胞, 增加氧化应激反应, 引起脑白质空泡形成、脱髓鞘、轴突丧失

和腔隙性梗死等病理改变导致 SIVD-MCI 患者认知能力下降<sup>[3]</sup>。该病多起病隐匿, 症状呈波动性进展, 早期识别和干预对于延缓疾病进展至关重要。目前西医对 SIVD-MCI 尚缺乏特效药物, 现有治疗手段疗效有限<sup>[1]</sup>。中药具有多成分、多靶点的整体调节优势, 在延缓认知下降方面体现出独特的治疗潜力<sup>[4]</sup>。为研究中药复方在此领域的临床应用价值, 本研究选用复方通络饮治疗 SIVD-MCI 辨证属肝肾亏虚、痰瘀阻络证的患者。

国医大师周仲瑛教授创立了以“痰病多怪、痰病多歧、虚多久病、多因复合”等病机为核心的辨证体系, 丰富和发展了中医辨证学的内容<sup>[5]</sup>。复方通络饮正是在此理论上遣方而成, 具有滋肾养

基金项目: 国家自然科学基金 (81703975); 江苏省中医药科技发展计划项目 (MS2022043); 南京市中医药科技专项 (ZYYB202210)

✉ 通讯作者: huizhen68@sohu.com

肝、化痰消瘀之效。前期临床研究显示,复方通络饮可显著改善脑梗死患者神经功能缺损症状<sup>[6]</sup>,具有神经血管保护作用<sup>[7]</sup>,其机制可能与保护脑血管内皮细胞、抑制氧化应激反应、促进脑梗死大鼠微血管新生有关<sup>[8]</sup>。脑梗死与SIVD-MCI在“肝肾亏虚、痰瘀阻络”核心病机方面具有相似性,本研究立足于该共同病机,聚焦于辨证属肝肾亏虚、痰瘀阻络证的患者,进一步观察复方通络饮治疗SIVD-MCI的临床疗效,报道如下。本研究经南京市中医院伦理委员会批准(批件号:KY2022398)。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》<sup>[1]</sup>:1)识汉字;2)有认知功能障碍主诉或知情人提供的记忆功能和(或)其他认知功能障碍,且持续3个月以上;3)认知障碍由脑小血管病变导致,经影像学检查显示存在多发腔隙性脑梗死和(或)广泛的白质病变,且Fazekas白质病变分级<sup>[9]</sup>≥2;同时,不存在直径大于15 mm的大血管病变病灶,也无皮质或分水岭部位的梗死情况。经神经学检查发现,存在诸如轻度偏瘫、巴宾斯基征阳性、步态障碍、思维活动迟缓、感知障碍等症状或相关主诉,或者由知情人提供了此类信息;4)在认知评估方面,临床痴呆评定量表(CDR)<sup>[10]</sup>评分≥0.5分,同时简易精神状态检查量表(MMSE)<sup>[11]</sup>的评分范围为21~26分;5)通过日常生活活动能力量表(ADL)<sup>[12]</sup>评估,显示个体的日常生活活动能力基本处于正常状态。

肝肾亏虚、痰瘀阻络证中医辨证标准参照《证候类中药新药临床研究技术指导原则》<sup>[13]</sup>及《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》<sup>[14]</sup>制定。主症:善忘。次症:耳鸣,腰酸腿软,盗汗,发脱齿动,体胖臃肿,口多黏涎,头昏重,反应迟钝或嗜睡,爪甲青紫或色暗,口唇青紫或色暗,局部固定刺痛。舌脉:舌红苔薄或少苔,舌苔厚腻,舌有瘀点或瘀斑、舌下脉络迂曲;脉细数,脉滑或濡,脉涩或迟。肝肾亏虚、痰瘀阻络证的中医辨证诊断以主症为必备项(占6分),并结合次症与舌脉表现,按积分标准进行评定,若累计分超过21分(总分45分)即可诊断成立。

### 1.2 纳入标准

1)符合上述诊断及辨证标准,且病程≥3个月;2)存在认知功能的减退,但具备日常生活能

力,可独立配合完成测试;3)性别不限,年龄45~85岁;4)按照自愿原则参加,并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

1)在过去3个月内参与过其他相关临床观察研究;2)严重神经功能障碍或极差的身体状况导致无法完成神经心理学量表测试;3)对本研究药物方剂或对照药物成分过敏。

### 1.4 脱落标准

1)服药依从性较低,未严格按照研究规定用药,或因资料记录不完善及观察指标测量缺失,导致数据不完整;2)随访过程中,由于拒绝配合或其他因素导致无法完成研究。

### 1.5 研究对象

本研究对象为2022年10月7日至2024年12月6日至南京市中医院脑病科门诊就诊及住院的SIVD-MCI肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者。本研究采用1:1分配比例的随机、平行对照临床试验。试验设计严格遵循CONSORT声明规范。根据文献证据,尼莫地平治疗认知障碍的有效率为65%<sup>[15]</sup>,结合前期预试验蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[16]</sup>评分结果,估算复方通络饮有效率为90%。使用PASS 15.0软件进行样本量估算,设定双侧 $\alpha=0.05$ ( $Z_{\alpha/2}=1.96$ ),检验效能90%( $Z_{\beta}=1.282$ )。采用两组率比较的标准公式<sup>[17]</sup>计算,计算出每组样本量为44例,考虑20%脱落率,计划治疗组及对照组各纳入55例患者,共计110例患者。

本研究采用中央随机化系统进行受试者分组,采用计算机生成的随机数字序列进行受试者分配。在受试者完成入组程序后,其分组信息立即进行密封保存。治疗方案的实施则由临床医师根据预先设定的分组方案严格执行。本研究采用开放标签设计,未对研究者和受试者设盲。临床试验完成后,由申报者、研究者对收集的数据进行系统整理,并进行统计分析。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

参考《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》<sup>[1]</sup>,两组患者均给予基础治疗,包括常规抗血小板聚集、调脂稳定斑块及控制血压、血糖等,两组均不联用试验药物以外的任何中药制剂。

对照组在基础治疗同时给予口服尼莫地平片

(每片 30 mg, 拜耳医药保健有限公司, 国药准字 H20003010), 每次 1 片, 每日 3 次。

治疗组在基础治疗同时给予复方通络饮, 处方: 制何首乌 10 g, 酒黄精 10 g, 海藻 10 g, 炙僵蚕 10 g, 天麻 10 g, 炙水蛭 3 g, 鬼箭羽 9 g。口服, 每日 1 剂, 早晚各温服 200 ml, 药物由南京市中医院制剂中心制备, 采用标准化煎煮工艺, 制剂经质控检测合格后冷藏保存, 由专职药师按编号发放, 嘱患者服用时 60 °C 水浴复温。

两组患者疗程均为 12 周。

## 2.2 观察指标与方法

2.2.1 主要结局指标 MoCA 评分: 参照文献 [16] 方法, 包括视空间/执行功能、命名能力、记忆能力、注意力、语言功能、抽象思维、延迟回忆及定向力多维度认知领域评估, 总分 30 分, 评分范围为 18~26 分。MoCA 评分提高通常反映认知功能改善, 提示干预措施有效或疾病自然病程的良性转归, 评分降低则表明认知功能的减退。

2.2.2 次要结局指标 1) MMSE 评分: 参照文献 [11] 方法, 涵盖定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆能力及语言能力的评估, 总分 30 分, 评分范围为 21~26 分。其评分可反映受试者的整体认知水平, 高分通常提示认知功能相对完整, 而低分则表明存在不同程度的认知损害。2) 中医证候评分: 参照《证候类中药新药临床研究技术指导原则》<sup>[13]</sup> 及《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准(研究用)》<sup>[14]</sup> 制定。主症为善忘, 计 6 分。次症: 耳鸣 1 分, 腰酸腿软 2 分, 盗汗 3 分, 发脱齿动 3 分, 体胖臃肿 1 分, 口多黏涎 2 分, 头昏重 2 分, 反应迟钝或嗜睡 2 分, 爪甲青紫或色暗 1 分, 口唇青紫或色暗 2 分, 局部固定刺痛 2 分。舌脉: 舌红苔薄或少苔 1 分, 舌苔厚腻 4 分, 舌有瘀点或瘀斑 4 分, 舌下脉络瘀张 3 分; 脉细数 3 分, 脉滑或濡 2 分, 脉涩或迟 1 分。满分为 45 分。3) 神经血管营养因子水平: 治疗前后采患者空腹血, ELISA 检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 水平。ELISA 试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司, 批号分别为 ZC-35248、ZC-34227、ZC-35433。4) 氧化应激指标: 治疗前后采集患者空腹血, ELISA 法检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD) 水平, ELISA 试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司, 批号分别为 ZC-55718-J、ZC-32619; DCFH-DA 法检测血清活性氧(ROS) 水

平, 试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司, 批号 ZC-A4108。

2.2.3 安全性评价 治疗前后进行血常规、肝功能、肾功能检查。同时系统记录治疗全过程出现的所有不良事件(如过敏反应、皮肤黏膜出血、胃肠道严重不良反应等), 并依据《药物临床试验质量管理规范》<sup>[18]</sup> 标准进行不良反应判定。

## 2.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料先行正态性检验, 符合正态分布用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 若方差齐组内比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 若方差不齐, 采用 Welch 校正 *t* 检验, 非正态分布用中位数(四分位间距) [*M* (*Q*<sub>1</sub>, *Q*<sub>3</sub>)] 表示并行秩和检验。等级资料用秩和检验, 计数资料用卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。本研究采用符合方案集(PP) 进行分析, 纳入完成全部 12 周治疗且依从性良好的 93 例患者(治疗组 47 例, 对照组 46 例)。

## 3 结果

### 3.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入 110 例患者, 共脱落 17 例。治疗组脱落 8 例(因服药依从性较低, 未严格按照研究规定用药脱落 6 例; 因随访过程中拒绝配合导致无法完成临床试验的 2 例), 最终完成试验 47 例。对照组脱落 9 例(因服药依从性较低, 未严格按照研究规定用药脱落 5 例; 因资料记录不完善脱落 2 例; 因随访过程中拒绝配合导致无法完成临床试验的 2 例), 最终完成试验 46 例。表 1 示, 两组患者基线资料比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 具有可比性。

### 3.2 两组患者治疗前后 MoCA、MMSE 评分比较

表 2 示, 治疗前两组患者 MoCA、MMSE 评分比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 MoCA、MMSE 评分均提高 (*P* < 0.05)。与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 MoCA、MMSE 评分均提高 (*P* < 0.05)。

### 3.3 两组患者治疗前后血清神经血管营养因子水平比较

表 3 示, 治疗前两组患者血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。与本组治疗前比较, 两组治疗后血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平均升高 (*P* < 0.05)。与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 VEGF、BDNF、IGF-1 水平均升

表 1 两组皮质下缺血性血管性轻度认知障碍  
肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者基线资料比较

Table 1 Comparison of basic information of patients with subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment presenting liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome

| 项目                   | 治疗组<br>(47 例)    | 对照组<br>(46 例)     | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|----------------------|------------------|-------------------|--------------|-------|
| 年龄/岁, $\bar{x}\pm s$ | 75.40 $\pm$ 9.18 | 74.54 $\pm$ 10.09 | 0.431        | 0.668 |
| 性别(男/女)/例            | 24/23            | 29/17             | 1.361        | 0.243 |
| 文化程度/例               |                  |                   | 0.323        | 0.851 |
| 文盲及小学                | 21               | 23                |              |       |
| 初中及高中                | 20               | 17                |              |       |
| 专科及以上                | 6                | 6                 |              |       |
| 合并疾病/例次              |                  |                   |              |       |
| 高血压病                 | 33               | 37                | 1.305        | 0.253 |
| 糖尿病                  | 16               | 19                | 0.522        | 0.470 |
| 高脂血症                 | 6                | 7                 | 0.116        | 0.733 |
| 脑梗死                  | 16               | 17                | 0.086        | 0.769 |
| 冠心病                  | 13               | 13                | 0.004        | 0.948 |
| 吸烟史/例                | 4                | 7                 | 1.003        | 0.317 |
| 饮酒史/例                | 3                | 5                 | 0.161        | 0.688 |

高 ( $P<0.05$ )。

3.4 两组患者治疗前后中医证候总评分比较

表 4 示, 治疗前两组患者中医证候总评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比较, 两组治疗后中医证候总评分降低 ( $P<0.05$ )。

表 2 两组皮质下缺血性血管性轻度认知障碍肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者治疗前后 MoCA、MMSE 评分比较

Table 2 Comparison of MoCA, MMSE scores before and after treatment in subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment patients with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome [分,  $M(Q_1, Q_3)$ ]

| 组别  | 时间  | 例数 | MoCA 评分                               | MMSE 评分                               |
|-----|-----|----|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 47 | 22.00 (20.00, 23.00)                  | 23.00 (21.00, 24.00)                  |
|     | 治疗后 | 47 | 25.00 (23.00, 27.00) <sup>a) b)</sup> | 25.00 (24.00, 26.00) <sup>a) b)</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 46 | 21.00 (20.00, 24.00)                  | 22.00 (23.00, 24.00)                  |
|     | 治疗后 | 46 | 24.00 (22.00, 26.00) <sup>a)</sup>    | 23.00 (24.00, 25.00) <sup>a)</sup>    |

注: MoCA, 蒙特利尔认知评估量表; MMSE, 简易精神状态检查量表。

a) 与本组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b) 与对照组治疗后比较,  $P<0.05$ 。

表 3 两组皮质下缺血性血管性轻度认知障碍肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者治疗前后血清神经血管营养因子水平比较

Table 3 Comparison of neurotrophic factor levels before and after treatment in subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment patients with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | VEGF/ $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ | BDNF/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ | IGF-1/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ |
|-----|-----|----|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 47 | 242.98 $\pm$ 35.08                   | 11.72 $\pm$ 1.44                     | 94.26 $\pm$ 8.67                      |
|     | 治疗后 | 47 | 300.73 $\pm$ 32.76 <sup>a) b)</sup>  | 19.15 $\pm$ 1.51 <sup>a) b)</sup>    | 110.34 $\pm$ 9.54 <sup>a) b)</sup>    |
| 对照组 | 治疗前 | 46 | 243.91 $\pm$ 35.53                   | 11.23 $\pm$ 1.52                     | 95.37 $\pm$ 11.47                     |
|     | 治疗后 | 46 | 266.50 $\pm$ 29.84 <sup>a)</sup>     | 15.78 $\pm$ 1.34 <sup>a)</sup>       | 100.66 $\pm$ 10.45 <sup>a)</sup>      |

注: VEGF, 血管内皮生长因子; BDNF, 脑源性神经营养因子; IGF-1, 胰岛素样生长因子 1。

a) 与本组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b) 与对照组治疗后比较,  $P<0.05$ 。

与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后中医证候总评分降低 ( $P<0.05$ )。

表 4 两组皮质下缺血性血管性轻度认知障碍肝肾

亏虚、痰瘀阻络证患者治疗前后中医证候总评分比较

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores before and after treatment in subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment patients with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome [分,  $M(Q_1, Q_3)$ ]

| 组别  | 时间  | 例数 | 中医证候总评分                               |
|-----|-----|----|---------------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 47 | 26.00 (23.00, 30.00)                  |
|     | 治疗后 | 47 | 14.00 (12.00, 18.00) <sup>a) b)</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 46 | 27.00 (23.00, 31.00)                  |
|     | 治疗后 | 46 | 17.00 (14.75, 21.00) <sup>a)</sup>    |

注: a) 与本组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b) 与对照组治疗后比较,  $P<0.05$ 。

3.5 两组患者治疗前后血清氧化应激相关指标比较

表 5 示, 治疗前两组患者血清 MDA、ROS、SOD 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比较, 两组患者治疗后血清 MDA、ROS 水平均降低、SOD 水平均升高 ( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后血清 MDA、ROS 水平均降低, SOD 水平均升高 ( $P<0.05$ )。

表5 两组皮质下缺血性血管性轻度认知障碍肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者治疗前后血清氧化应激相关指标比较

Table 5 Comparison of serum oxidative stress-related markers before and after treatment in subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment patients with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome [ $M(Q_1, Q_3)/\bar{x}\pm s$ ]

| 组别  | 时间  | 例数 | MDA /nmol·ml <sup>-1</sup>         | ROS /U·mg prot <sup>-1</sup> | SOD /ng·ml <sup>-1</sup>              |
|-----|-----|----|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 47 | 1.26 (1.15, 1.32)                  | 99.15±14.42                  | 47.26 (38.46, 55.94)                  |
|     | 治疗后 | 47 | 0.53 (0.49, 0.56) <sup>a) b)</sup> | 67.60±16.42 <sup>a) b)</sup> | 78.31 (69.71, 83.36) <sup>a) b)</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 46 | 1.22 (1.12, 1.26)                  | 95.70±20.69                  | 44.03 (38.49, 49.40)                  |
|     | 治疗后 | 46 | 0.61 (0.58, 0.65) <sup>a)</sup>    | 78.07±16.17 <sup>a)</sup>    | 70.06 (64.26, 76.49) <sup>a)</sup>    |

注：MDA，丙二醛；ROS，活性氧；SOD，超氧化物歧化酶。  
a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ 。

3.6 两组患者安全性评价

治疗期间，两组患者均未出现严重肝肾功能损害或死亡等不良结局。实验室检测结果显示，两组患者的血常规、肝功能、肾功能未见与试验药物相关且具有临床意义的变化。治疗组3例患者服药早期出现轻微恶心、腹胀感，嘱其少量、分次服用后缓解；对照组患者服药期间无明显不适。

4 讨论

SIVD-MCI是VCI中的一种常见类型，近年来的研究中受到广泛关注<sup>[19]</sup>。根据其临床症状，该病可归属中医学“健忘”范畴，其病机特点为本虚标实。我们认为，SIVD-MCI病位在脑，与肝、肾、心、脾密切相关，临床以认知功能减退为主要表现。现代研究显示，SIVD-MCI核心病理机制为小血管动脉硬化导致脑组织慢性缺血缺氧，进而促使炎症因子及氧化应激产物堆积<sup>[20-21]</sup>，这些病理改变与中医学“痰瘀”的病机过程有相通之处。该病迁延日久，耗伤肝肾精血，肝主藏血，肾主藏精，肝肾同源，精血暗耗，则髓海失充；肝肾亏虚，肝失疏泄，木不疏土，脾失健运，痰浊内生，痰结血瘀，阻塞脑络，使神明之府失于濡养，髓海空虚则灵机记忆力减退，发为健忘。该病病机总属本虚标实，以肝肾亏虚为本，痰瘀阻络为标，虚实夹杂，缠绵难愈。复方通络饮方中制何首乌、酒黄精滋肾养肝，固本培元；海藻、炙僵蚕、天麻、炙水蛭及鬼箭羽共奏软坚化痰、祛瘀通络之效，其中炙僵蚕、炙水蛭及鬼箭羽擅长清除经络胶着之痰瘀。诸药合用，既能滋补肝肾以充髓海，又可化痰祛瘀以通脑络，充分体现了中医标本同治的治疗理念。

本研究结果显示，与对照组治疗后比较，复方通络饮在改善SIVD-MCI肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者认知功能和中医证候方面具有显著疗效。治疗后，治疗组MoCA、MMSE评分及中医证候总评分的改善程度均明显优于对照组，表明该方剂能有效

改善患者的整体认知功能和临床症状。目前SIVD-MCI一旦进展到痴呆阶段，病程不可逆转，最终导致失能状态<sup>[22]</sup>，所以复方通络饮早期干预SIVD-MCI患者的有效性为其临床转化和广泛推广提供较大价值。此外，复方通络饮安全性良好，治疗期间未出现肝肾功能异常等不良反应，为长期用药提供了依据。

研究表明，SIVD-MCI患者组织病理学可见脑小血管动脉粥样硬化斑块、血管壁透明物质沉积、血管壁纤维化导致微血管硬化、弯曲、基底膜增厚等病理改变<sup>[23]</sup>。血清神经血管营养因子在维持血管稳态和神经功能中起关键作用，VEGF可保护内皮损伤、促进血管新生<sup>[24]</sup>；BDNF营养神经元，并提高其活力<sup>[25]</sup>；IGF-1具有调节神经元代谢和抗凋亡等多重作用<sup>[26]</sup>。脑动脉粥样硬化时，这些因子表达均有下降，同时氧化应激标志物MDA和ROS升高，SOD活性降低，这些血清氧化应激相关因子的改变共同导致血管内皮损伤和慢性炎症的发生并加速小动脉粥样硬化，导致慢性脑灌注不足、血脑屏障破坏和神经元损伤<sup>[27]</sup>。影像学可表现为白质空泡形成、脱髓鞘、轴突丧失和腔隙性梗死<sup>[28]</sup>。前期研究显示，复方通络饮可提高脑梗死患者VEGF、碱性成纤维细胞生长因子水平<sup>[6]</sup>，同时可提高SOD表达，有明确的神经血管保护作用<sup>[7]</sup>。本研究结果显示，与对照组治疗后比较，复方通络饮能够显著提高患者血清血管神经营养因子VEGF、BDNF、IGF-1水平，提示复方通络饮对SIVD-MCI患者有神经血管保护作用；同时复方通络饮还能够提高患者血清SOD水平，降低MDA和ROS水平，提示复方通络饮对SIVD-MCI患者有明确的抑制氧化应激作用。综上所述，复方通络饮可能通过多重机制发挥对SIVD-MCI肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者的协同治疗作用。

本研究证明了复方通络饮通过滋肾养肝、化痰

消痰实施标本兼治,可改善 SIVD-MCI 肝肾亏虚、痰瘀阻络证患者的临床症状和认知功能,其机制可能与抑制氧化应激反应、提高神经血管营养因子水平有关。本研究亦存在一定局限性,如虽通过随机分组实现基线混杂因素均衡,但未在统计模型中对其进行明确校正,未设盲可能引入偏倚等,未来需开展大规模、多中心、双盲随机对照试验;另外,虽然研究明确了复方通络饮的临床疗效,但其组方的具体有效成分及其相互作用尚未得知,未来需要进一步深入分子机制研究。

### 参考文献

- [1]中华医学会老年医学分会老年神经病学组,脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(4):345-354.
- [2]PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. Lancet Neurol, 2010,9(7):689-701.
- [3]魏文石,宿映. 脑小血管病与认知功能障碍[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(6):643-647.
- [4]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.
- [5]周仲瑛,周学平. 中医病机辨证学[M]. 北京:中国中医药出版社,2013:99-228.
- [6]惠振,张臻年,张敬华,等. 复方通络饮对脑梗死急性期患者神经功能及血管生长相关因子的影响[J]. 中医杂志,2018,59(16):1383-1385,1390.
- [7]LI P, WANG Z, ZHAO T, et al. Protective effect of compound Tongluo decoction on brain vascular endothelial cells after ischemia-reperfusion by inhibition of ferroptosis through regulating Nrf2/ARE/SLC7A11 signaling pathway [J]. Adv Biol (Weinh), 2024,8(3):e2300416.
- [8]惠振,张敬华,石美玲,等. 复方通络饮对脑梗死大鼠的神经保护作用及其促血管新生机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(2):153-158.
- [9]FAZEKAS F, CHAWLUK JB, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2):351-356.
- [10]MORRIS JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules [J]. Neurology, 1993, 43(11):2412-2414.
- [11]FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975,12(3):189-198.
- [12]张明园,何燕玲. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2015:313-315.
- [13]国家药品监督管理局药品审评中心. 证候类中药新药临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2018-11-04) [2025-05-31]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b43cc2e63b3a79d587347223d41dd7db>.
- [14]田金州,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志,2002,22(5):329-331.
- [15]ZHENG H, WANG Y, WANG A, et al. The efficacy and safety of nimodipine in acute ischemic stroke patients with mild cognitive impairment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Sci Bull (Beijing), 2019,64(2):101-107.
- [16]NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005,53(4):695-699.
- [17]LACHIN JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials [J]. Control Clin Trials, 1981,2(2):93-113.
- [18]国家药品监督管理局,国家卫生健康委. 国家药监局国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告 [EB/OL]. (2020-04-23) [2025-06-30]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content\\_5507145.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm).
- [19]郭会映,孙芳,张宗军,等. 皮质下缺血性血管性认知功能障碍的静息态功能磁共振研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(12):1257-1260.
- [20]刘宇蕾,杨志奇,尹榕. 氧化应激在脑小血管病认知障碍中的作用机制[J]. 神经解剖学杂志,2024,40(3):391-394.
- [21]肖俊杰,成燕,詹青. 慢性脑缺血导致认知障碍的病理生理学机制[J]. 国际脑血管病杂志,2009,17(8):614-617.
- [22]QARNI T, SALARDINI A. A multifactor approach to mild cognitive impairment [J]. Semin Neurol, 2019, 39(2):179-187.
- [23]师千与,程全成,陈春花. 缺血性脑卒中与血管性痴呆在发病机制上的联系[J]. 解剖学报,2021,52(5):834-838.
- [24]ZHU Y, LEE C, SHEN F, et al. Angiopoietin-2 facilitates vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in the mature mouse brain [J]. Stroke, 2005, 36(7):1533-1537.
- [25]NAGAHARA AH, TUSZYNSKI MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders

- [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(3): 209–219.
- [26] WESTWOOD AJ, BEISER A, DECARLI C, et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy[J]. Neurology, 2014, 82(18): 1613–1619.
- [27] MOORHOUSE P, ROCKWOOD K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(3): 246–255.
- [28] WARDLAW JM, SMITH C, DICHGANS M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5): 483–497.

# **Compound Tongluo Decoction (复方通络饮) in Treating Subcortical Ischemic Vascular Mild Cognitive Impairment with Liver-Kidney Deficiency and Phlegm-Stasis Obstructing Collateral Syndrome: A Randomized Controlled Trial**

ZHOU Ziqin<sup>1</sup>, DAI Longhua<sup>2</sup>, FU Jiarong<sup>1</sup>, WANG Jingqing<sup>1</sup>, HUI Zhen<sup>1</sup>

1. Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210001; 2. Danyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province

**ABSTRACT** **Objective** To explore the clinical effectiveness and potential mechanisms of *Compound Tongluo Decoction* (复方通络饮) in treating patients diagnosed with subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment (SIVD-MCI) with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome. **Methods** We conducted a randomized, parallel-controlled clinical trial involving 110 eligible SIVD-MCI patients with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome. Participants were randomly assigned to either treatment group (n=55) or control group (n=55). Both groups received basic treatment. The control group additionally received oral nimodipine tablets at 30 mg for three times daily, and the treatment group additionally received *Compound Tongluo Decoction* orally, one dose daily, taken in the morning and evening. Both groups underwent treatment for 12 weeks. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores, Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, alterations in serum neurovascular nutrient factors including vascular endothelial growth factor (VEGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and serum oxidative stress-related markers such as malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), and superoxide dismutase (SOD) were compared before and after treatment; blood tests, liver/kidney function tests were also conducted at baseline and post-treatment; adverse reactions occurring during the trial were recorded to evaluate safety. **Results** A total of 93 patients completed the trial, including 47 in the treatment group and 46 in the control group. Compared with levels within the group, both groups showed significant increases in MoCA and MMSE scores, as well as serum VEGF, BDNF, IGF-1, and SOD levels after treatment ( $P < 0.05$ ), and significant decreases in total TCM syndrome scores and serum MDA and ROS levels ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group after treatment, the treatment group showed increased MoCA and MMSE scores, as well as elevated serum VEGF, BDNF, IGF-1, and SOD levels, and decreased TCM syndrome score and serum MDA and ROS levels ( $P < 0.05$ ). No adverse outcomes such as severe hepatic or renal dysfunction or mortality occurred in either group during treatment. Laboratory test showed no clinically significant changes related to the study medication. **Conclusion** *Compound Tongluo Decoction* may exert its effects in enhancing cognitive function and alleviating clinical symptoms by elevating neurotrophic factor levels and suppressing oxidative stress in SIVD-MCI patients with liver-kidney deficiency and phlegm-stasis obstructing collateral syndrome.

**Keywords** subcortical ischemic vascular mild cognitive impairment; vascular cognitive impairment; *Compound Tongluo Decoction* (复方通络饮); liver-kidney deficiency; phlegm-stasis obstructing collateral; neurotrophic factors; oxidative stress

(收稿日期: 2025-05-10; 修回日期: 2025-07-02)

[编辑: 叶晨]