



专 家 共 识

GS/CACM ×××—201×

代替××××××

复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆 临床应用专家共识

Expert consensus of clinical practice on Compound Congrong Yizhi
Capsules in treatment of vascular dementia

(稿件类型: 征求意见稿)
(本稿完成时间: 2021 年 11 月 11 日)

201×-××-××发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目录

前 言.....	II
引 言.....	III
1 形成共识推荐意见/共识建议概要表.....	1
2 范围.....	3
3 药物基本信息.....	3
3.1 处方来源.....	3
3.2 主要成分.....	3
3.3 功能主治.....	3
3.4 政策准入情况.....	4
4 临床问题清单.....	4
5 疾病诊断.....	4
5.1 中医诊断要点.....	4
5.2 西医诊断要点.....	5
6 复方苁蓉益智胶囊临床应用建议.....	5
6.1 适应症.....	5
6.2 用法用量及疗程.....	6
6.3 联合用药.....	6
6.4 禁忌症及其他注意事项.....	6
7 安全性.....	6
7.1 说明书报告不良反应.....	6
7.2 文献报告不良反应.....	7
7.3 不良反应总结.....	8
8 利益相关说明.....	8
8.1 资助情况.....	8
8.2 利益相关情况.....	9
9 说明.....	9
附录（资料性附录） 复方苁蓉益智胶囊的相关资料.....	10
1 中医理论基础.....	10
2 药学研究.....	11
2.1 制何首乌.....	11
2.2 荷叶.....	11
2.3 肉苁蓉.....	11
2.4 地龙.....	11
2.5 漏芦.....	11
3 药理研究.....	12
3.1 说明书报告.....	12
3.2 文献报告.....	12
4 非临床安全性研究.....	13
4.1 急毒试验.....	13
4.2 长毒试验.....	13
参考文献.....	14

前 言

本共识按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中国中医科学院西苑医院、安徽誉隆亚东药业有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：中国中医科学院西苑医院。

本共识主要起草人：张允岭（中国中医科学院西苑医院）、郭蓉娟（北京中医药大学东方医院）、金香兰（北京中医药大学东方医院）。

本共识专家组：张允岭（中国中医科学院西苑医院）、高颖（北京中医药大学东直门医院）、郭蓉娟（北京中医药大学东方医院）、金香兰（北京中医药大学东方医院）、李培红（中国中医科学院西苑医院）、廖星（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）、吴明华（江苏省中医院）、孙林娟（中国中医科学院西苑医院）、齐向华（山东中医药大学附属医院）、王健（长春中医药大学附属医院）、丁砚兵（湖北省中医院）、唐军（重庆市中医院）、刘远新（新疆维吾尔自治区中医医院）、周震（天津中医药大学第二附属医院）、闫咏梅（陕西中医药大学附属医院）、孙莉（吉林省中医药科学院第一临床医院）、伍大华（湖南省中医药研究院附属医院）、蔡业峰（广东省中医院）、杨文明（安徽中医药大学第一附属医院）、贺电（贵州医科大学附属医院）、彭丹涛（中日友好医院）、宋鲁平（北京博爱医院）、曾嵘（山西省人民医院）、张向荣（南京脑科医院）、韩璎（首都医科大学宣武医院）、潘旭东（青岛大学附属医院）、薛峥（华中科技大学同济医学院附属同济医院）、顾平（河北医科大学第一医院）、杜艳芬（天津医科大学第二医院）、郑东明（中国医科大学附属盛京医院）。

本共识工作组：鲁岳（中华中医药学会脑病分会）、孙林娟（中国中医科学院西苑医院）、廖星（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）、梁晓（中国中医科学院西苑医院）、李静（安徽誉隆亚东药业有限公司）。

引 言

2008 年，安徽誉隆亚东药业有限公司成功上市了国家中药一类新药复方苻蓉益智胶囊，具有益智养肝，活血化浊，健脑增智的功效。在临床上较为广泛的应用于血管性认知障碍疾病的长期治疗和协同治疗。经多年临床观察，其对血管性认知障碍疾病具有明显疗效，受到《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南（2020 年）》^[1]、《中医治未病·血管性轻度认知障碍专家共识（2020 年）》^[2]、《中国痴呆诊疗指南（2017）》^[3]、《脑血管疾病安全用药手册》^[4]、《常见病中成药临床用药合理使用丛书-神经科分册》^[5]、《老年病中西医实用手册》^[6]等的推荐，目前在临床上应用广泛。

在临床上，复方苻蓉益智胶囊对血管性认知障碍不同时期的具体应用情况仍有较多细节不明确，且临床医生在应用中存在使用不规范的问题。因此，为进一步指导临床医师正确应用复方苻蓉益智胶囊，明确其特点和优势和临床应用要点，促进临床合理应用，有必要在总结临床医生应用经验的基础上，结合现有循证证据，通过制定专家共识，明确复方苻蓉益智胶囊治疗血管性认知障碍疾病的优势环节、临床适应症、给药方案与时机、用法用量、疗程及安全性问题等，旨在提高临床医生对复方苻蓉益智胶囊的认识，促进合理用药，增加临床疗效，减少用药风险。制定本共识以供各级医院的脑病科（神经内科）、老年病科以及综合医院中医科等临床医师在工作中参考使用。

复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆临床应用专家共识

1 形成共识推荐意见/共识建议概要表

本共识针对血管性痴呆治疗，通过名义组法一共形成了 11 条推荐意见/共识建议，其中 5 条为有证据支持，且经过 GRADE 评价获得的推荐意见；另外 6 条为在证据不充分的情况下，综合考虑以下 6 个方面的因素（证据质量、经济性、疗效、不良反应、病人可接受性以及其它）所形成的共识建议，具体概要信息见表 1。

表 1 本共识达成的推荐意见/共识建议概要表

序号	共识条目	证据等级	投票结果	推荐程度
1	推荐轻、中度血管性痴呆患者，可以单独使用复方苻蓉益智胶囊以提高 MMSE 评分，改善患者认知功能。	D 级	10/18	强推荐
2	推荐轻、中度血管性痴呆患者，可以单独使用复方苻蓉益智胶囊以提高痴呆向愈率。	D 级	9/18	强推荐
3	推荐轻、中度血管性痴呆患者，可以单独使用复方苻蓉益智胶囊以减缓痴呆恶化率。	D 级	9/18	强推荐
4	推荐轻、中度血管性痴呆患者，可以单独使用复方苻蓉益智胶囊以提高 ADL 评分，改善患者生活能力。	D 级	9/18	弱推荐
5	推荐轻、中度血管性痴呆患者，可以单独使用复方苻蓉益智胶囊以降低中医证候评分，改善患者临床症状。	D 级	13/18	强推荐
6	推荐轻、中度血管性痴呆患者，可以单独使用复方苻蓉益智胶囊或联合治疗血管性痴呆西药以减缓痴呆的进程。	-	14/18	建议
7	推荐轻、中度血管性痴呆患者，复方苻蓉益智胶囊联合治疗血管性痴呆西药，改善患者精神、行为症状。	-	14/18	建议
8	建议肝功能异常患者慎用复方苻蓉益智胶囊，使用过程中应定期进行肝功能监测，及时调整治疗方案。	-	16/18	建议
9	针对血管性认知障碍患者，建议尽早使用复方苻蓉益智胶囊，轻度认知障碍时期、轻度痴呆时期即开始使用，开始用药的指征为健忘、智力减退、思维迟钝、神情呆滞。	-	15/18	建议
10	用药疗程方面，建议以 4 周为 1 个疗程，血管性痴呆患者建议服用 3-6 个疗程，具体以临床实际情况为主。	-	12/18	建议
11	建议用药剂量是一次 4 粒，一日 3 次。	-	13/18	建议

2 范围

本共识给出了复方苁蓉益智胶囊治疗血管性痴呆的适应症、用法用量、疗程、用药时间、合并用药和注意事项等，并说明其临床应用的安全性。适用于各级医院的脑病科（神经内科）、老年病科及综合医院中医科等临床医师在治疗血管性痴呆时应用。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

复方苁蓉益智胶囊来源于“九五”国家科技攻关项目，由王永炎院士团队研发。“九五”期间，科技部首次将痴呆列入国家重点科技攻关计划，《益肾化浊法治疗老年期血管性痴呆的研究》作为国家“九五”重点科技攻关项目，在系统整理了中医古典医籍及现代中医药研究特点的基础上，通过回顾性资料，设定了前瞻性方案，开展了理论、临床医学、基础医学、药学的系统研究，以期通过多学科、多层次、动态的交叉、融会、渗透，对血管性痴呆的发生、发展及规律性变化做出深入研讨，丰富和发展中医药对血管性痴呆的理论认识，提高临床疗效，并进一步阐明该病的发病机理和中药的治疗机制；为临床治疗血管性痴呆提供了科学依据，是开展中医药学对血管性痴呆系统研究的奠基性工作，同时是国内首次采用多中心、大样本、随机双盲、双模拟对照的方法对轻、中度血管性痴呆患者进行中药疗效观察的临床研究。复方苁蓉益智胶囊于2002年6月由国家药品监督管理局批准临床研究，2002年9月至2004年5月进行了复方苁蓉益智胶囊用于血管性痴呆（肝肾亏虚兼痰瘀阻络证）的临床有效性与用药安全性观察的II、III期临床试验。2008年获得国家药品监督管理局批准上市销售。2002年获得“国家科学技术进步奖”；2006年获得《一种治疗老年痴呆症的中药制剂及其制备方法》专利发明证书；2008年获得国家新药证书；2010年获得《国家重点新产品》证书、“辽源市科技进步一等奖”；2011年获得“吉林省科学进步二等奖”；2013年获得“吉林省长白山医药创新奖”。

3.2 主要成分

制何首乌、荷叶、肉苁蓉、地龙、漏芦。

3.3 功能主治

具有益智养肝，活血化浊，健脑增智的功效。用于轻、中度血管性痴呆肝肾亏虚兼痰

瘀阻络证。症见智力减退、思维迟钝、神情呆滞、健忘，或喜怒不定、腰膝酸软、头晕耳鸣、失眠多梦等。

3.4 政策准入情况

复方苻蓉益智胶囊是国家药品监督管理局批准的治疗血管性痴呆的胶囊剂（国药准字 Z20194044），属于《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020 年）》乙类药物。

4 临床问题清单

表 2 临床问题清单

序号	临床问题
1	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者认知功能方面是否具有优势？
2	复方苻蓉益智胶囊在延缓轻、中度血管性痴呆患者转化为中度/重度痴呆的进程方面是否具有优势？
3	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者生活质量方面是否具有优势？
4	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者中医症状方面是否具有优势？
5	复方苻蓉益智胶囊在改善轻、中度血管性痴呆患者精神、行为症状方面是否具有优势？
6	复方苻蓉益智胶囊在何种情况下慎用？
7	复方苻蓉益智胶囊应用于血管性认知障碍的时期及开始用药指征？
8	复方苻蓉益智胶囊应用于血管性认知障碍不同时期治疗的具体疗程？
9	复方苻蓉益智胶囊应用于血管性认知障碍不同时期治疗的具体用量？

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点

符合《中药新药临床研究指导原则》^[7] 诊断标准，辨证属肝肾亏虚兼痰瘀阻络证。

主症：智能减退。

次症：神情呆滞或喜怒不定，腰膝酸软，头晕耳鸣，目涩咽干，纳呆脘闷，少寐多梦。

舌脉：舌质淡或紫暗，苔白腻，脉细，或兼弦、滑、涩。

以上主症必备，同时具备次症中任意 2 项以及舌脉象中任意 1 项，即可确诊^[8-9]。

5.2 西医诊断要点

符合美国国立神经病与卒中研究所/瑞士神经科学研究国际协会（National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, NINDS-AIREN）很可能的血管性痴呆的诊断标准（1993）^[10]；符合美国精神病学会的精神障碍诊断和统计手册（DSM - III）^[11]或（DSM - IV）^[12]中血管性痴呆诊断标准的轻、中度患者；（Hachinski ischemic scale, HIS）总分 ≥ 7 ；简易智力状态检查（mini mental state examination, MMSE）^[13]10~26 分；临床痴呆评定量表（clinical dementia rating, CDR）^[14]1~2 分。

6 复方苻蓉益智胶囊临床应用建议

6.1 适应症

建议用于治疗血管性认知障碍轻度认知障碍时期（共识建议 9）、轻度血管性痴呆时期（共识建议 9）及中度血管性痴呆时期，肝肾亏虚兼痰瘀阻络证，症见智力减退、思维迟钝、神情呆滞、健忘，或喜怒不定、腰膝酸软、头晕耳鸣、失眠多梦等。

开始用药的具体症状指征：健忘、智力减退、思维迟钝、神情呆滞（共识建议 9）。

对于轻、中度血管性痴呆患者，单独使用复方苻蓉益智胶囊：①可以提高 MMSE 评分，改善患者认知功能（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐）^[15-16]；②可以提高 ADL 评分，改善患者生活能力（证据等级：D 级；共识推荐意见：弱推荐）^[16-17]；③可以降低中医证候评分，改善患者临床症状（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐）^[8-9, 17]；④可以提高痴呆向愈率（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐），减缓痴呆恶化率（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐）^[8-9]。

注：向愈率=治疗后正常例数/总例数 $\times 100\%$

恶化率=治疗后程度加重的例数/总例数 $\times 100\%$

6.2 用法用量及疗程

针对不同程度的血管性认知障碍患者，建议用量一次 4 粒，一日 3 次（共识建议 11）。用药疗程方面，建议以 4 周为 1 个疗程，血管性痴呆患者建议服用 3-6 个疗程，具体以临床实际情况为主（共识建议 10）。

6.3 联合用药

使用复方苻蓉益智胶囊联合治疗血管性痴呆西药，例如胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等^[18-26]，可减缓轻、中度血管性痴呆患者的疾病进程（共识建议 6），同时可改善轻、中度血管性痴呆患者的精神、行为症状（共识建议 7）^[27]。

6.4 禁忌症及其他注意事项

说明书记载使用禁忌尚不明确。根据临床用药经验和专家建议，建议肝功能异常患者慎用，使用过程中应定期进行肝功能监测，及时调整治疗方案（共识建议 8）。

7 安全性

7.1 说明书报告不良反应

个别病例出现心慌、恶心、腹痛、便溏、腹泻、脘腹胀满、食欲下降、轻度皮肤瘙痒等。

本品于 2002 年 6 月由国家药品监督管理局批准临床研究，于 2002 年 9 月至 2004 年 5 月进行了复方苻蓉益智胶囊用于血管性痴呆（肝肾亏虚兼痰瘀阻络证）的临床有效性与用药安全性观察的 II、III 期临床试验。II、III 期临床试验设计采用多中心、随机、双模拟双盲、阳性药对照试验方法，对照药为喜德镇片。II 期临床试验总病例数 228 例，其中脱落 10 例，复方苻蓉益智胶囊组 112 例，喜德镇片组 106 例；III 期临床试验病例总数为 442 例，其中脱落 10 例，复方苻蓉益智胶囊组 322 例，喜德镇片组 110 例。对复方苻蓉益智胶囊组的 401 例患者治疗前后的血常规、405 例患者治疗前后的尿常规、392 例患者治疗前后的大便常规、405 例患者治疗前后的肝功能（ALT）、405 例患者治疗前后的肾功能（BUN、Cr）进行检测以及 401 例患者治疗前后的心电图进行检查，未发现与服用药物有关的指标变化。

II 期临床试验中，复方苻蓉益智胶囊组有 1 例患者服药后出现心慌、恶心等不适，自

行停药退出，认为可能与试验药物有关；2例服药2~3月中出现便溏，停药退出试验，认为可能与试验药物有关；1例服药1个月后发现心慌等不适，减量服用后仍有不适，自行停药而退出试验，因患者既往有偶发室性早搏，认为可能与试验药物无关；2例患者服药1个月后发现轻度恶心，未作处置，继续用药后消失，认为可能与试验药物无关。

III期临床试验中，复方苳蓉益智胶囊组有13例患者出现不良事件，其中1例患者于服药1周后出现轻度皮肤瘙痒，未处置，持续1周后消失，认为肯定与服用药物有关；1例于服药1周后出现轻度皮肤瘙痒，大便次数增多，未处置，4天后皮肤瘙痒消失，1周后大便次数增多消失，认为与服用药物有关；1例于服药1~2天后出现轻微腹痛、大便次数增加，持续2天，改餐后半小时服药后症状消失，认为与服用药物有关；1例服药2天后出现轻度腹痛，持续2天，改饭后服药后症状消失，认为与服用药物有关；1例因服药后持续腹泻而退出，认为与服用药物有关；2例服药后出现脘腹胀满，食欲下降，持续3月，认为与服用药物有关；1例服药后出现腹泻，未处置，1月后消失，认为可能与服用药物有关；1例服药0~1月出现尿频，未处置，1月后消失，认为与服用药物可能无关；1例服药2天后出现恶心、呕吐(中度)，停药，退出，认为与服用药物可能无关；1例服药3天后出现中度头晕、乏力，停药，认为与服用药物可能无关；1例吞服药后皮肤粘膜出现疱疹而退出，认为与服用药物可能无关；1例轻度失眠，持续3月，未作特殊处理，未影响研究评价，认为与服用药物可能无关。

7.2 文献报告不良反应

1项研究报告显示，复方苳蓉益智胶囊组49例患者中，出现心悸1例、恶心2例、腹痛腹泻3例、神经兴奋1例，不良反应总发生率为14.29%；对照组49例患者中，出现心悸1例、恶心1例，腹痛腹泻1例、神经兴奋2例，不良发生总反应率为10.20%，均未停药，两组不良反应发生率差异无统计学意义^[28]。1项研究报告显示，复方苳蓉益智胶囊组60例患者中，出现流涎、恶心各3例、胃部不适2例，开始治疗后3~7天内出现，未经特殊处理，继续服用药物数天后自行缓解，2例患者加用多潘立酮后缓解；出现二度房室传导阻滞1例，未经特殊处理，1周后自行缓解；对照组60例患者中，出现恶心5例，呕吐3例，治疗4~10天后出现，加用多潘立酮后缓解，其中1例因呕吐、拒食明显，不能耐受而脱落；1例出现窦性心动过缓，未行特殊处理，动态观察1周后自行缓解。两组用药前后肝、肾功能，血、尿常规，血糖检测及心电图检查未见明显异常，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义^[16]。1项研究报告显示，复方苳蓉益智胶囊组60例患者中，出现心悸2例、恶心2例、腹痛腹泻2例、神经兴奋1例，不良反应总发生率为11.67%；对照组60例患者中，出现心悸1例、恶心2例、腹痛腹泻1例、不良反应发生率为6.67%，两组患者均未停药，自行缓解，两组治疗不良反应发生率比较差异无统计学意义^[29]。1项研究报告显示，

复方苻蓉益智胶囊组 30 例患者中，出现腹泻 1 例，不良反应发生率为 3.33%；对照组 30 例患者中，出现嗜睡 2 例，头昏 2 例，乏力 1 例，不良反应发生率为 16.67%，患者症状均为轻微，未经处理，自行缓解^[30]。1 项研究报告显示，复方苻蓉益智胶囊组 53 例患者中，出现失眠 2 例、恶心呕吐 1 例、头晕 1 例，治疗组不良反应总发生率为 7.54%；对照组 53 例患者中，出现恶心呕吐 2 例、失眠 1 例、皮疹 1 例、尿频 1 例，对照组不良反应总发生率为 9.43%；两组不良反应发生率比较差异无统计学意义^[31]。1 例研究报告，1 名 48 岁女性患者因记忆力下降口服复方苻蓉益智胶囊 1.2 g（4 粒），3 次/天，约 20 天后，患者出现恶心、纳差、尿黄和皮肤、巩膜黄染，停药 7 天后，丙氨酸转氨酶（ALT）1349 U/L，天冬氨酸转氨酶（AST）827 U/L，碱性磷酸酶（ALP）156 U/L，总胆红素（TBil）213.7 μmol/L，考虑为服用复方苻蓉益智胶囊致肝损伤；给予还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、地塞米松等药物治疗，患者食欲逐渐改善，黄疸逐渐消退。治疗 36 天后复查 ALT 26 U/L，AST 30 U/L，ALP 86 U/L，TBil 27.2 μmol/L。考虑患者的肝损伤与复方苻蓉益智胶囊中的制何首乌有关^[32]。肖小河课题组以找出何首乌引起的药物性肝损伤（*Polygonum multiflorum*-drug-induced liver injury, PM-DILI）的生物标记物为目的，进行研究，发现 HLA-B* 35:01 等位基因在易患 PM-DILI 的人群中普遍存在，携带 HLA-B* 35:01 等位基因的人群在服用何首乌后出现肝损伤的概率(37%)明显高于不携带此基因的人群(4.7%)，HLA-B* 35:01 等位基因是 PM-DILI 的遗传危险因素，是预测人类 PM-DILI 的潜在生物标志物^[33]。

7.3 不良反应总结

服用复方苻蓉益智胶囊出现的不良反应多集中在消化系统，症状包括：胃部不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、流涎、肝生化指标异常等；其他系统：心悸、神经兴奋、失眠、头晕、皮疹、尿频等。但症状均较轻，建议肝功能异常患者慎用，使用过程中应定期进行肝功能监测，及时调整治疗方案（共识建议 8）。

8 利益相关说明

8.1 资助情况

本共识得到中央级公益性科研院所基本科研业务费专项-脑病中医药优先主题设置与循证研究实施方案设计（ZZ13-024-3）课题的资助。

8.2 利益相关情况

本专家共识项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明书”，声明无利益冲突。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突；企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

9 说明

本共识在临床应用过程中，若遇到特殊情况应结合实际情况处理。本共识未来将根据新的循证证据和实践进行更新。

1 中医理论基础

本方由制何首乌、荷叶、地龙、肉苳蓉、漏芦五味药组成，配伍为君一臣四，具有益智养肝，活血化浊，健脑增智的功效。方中制何首乌为君药，具有补益肝肾之功。《本草汇言》曰：“生用气寒、收敛，有毒，制熟气温、无毒”；《本草纲目》曰：“何首乌，白者入气分，赤者入血分。肾主闭藏，肝主疏泄，此物气温味苦涩，苦补肾，温补肝，能收敛精气，所以能养血益肝，功在地黄、天门冬诸药之上”。痴呆之人其病位在脑，病变基础在肝肾，病由精血久亏、髓海不足而致。因此，益肾填精、补肝养血，则髓海充足，神明可安。

方中肉苳蓉、荷叶、地龙、漏芦为臣药。肉苳蓉具有补肝益肾、益精填髓作用，《本草经疏》曰：“肉苳蓉，滋肾补精血之要药，……酸能入肝、咸能入肾，肾肝为阴，阴气滋长……久服则肥健而轻身，益肾肝，补精血之效也”。痴呆之人精血亏耗，补阴精不易速生，治疗时以臣药肉苳蓉助君药制何首乌方能填精助阳，化生其源，肝肾双补，上奉于脑，使脑有所养，神明可安，方能自解遗忘之失。

方中荷叶具有利湿浊、散瘀血、升清阳之力。《本草纲目》“生发元气，裨助脾胃，涩精滑，散瘀血……”。本方用之可升发清阳、降痰浊、化瘀血，气清神定，脑力渐复。老年期痴呆之症除肝肾两虚、气血不足导致外，亦可因精血暗耗，肝失条达，水津输布失职，痰浊内生，血行不畅而痰瘀痹阻脑窍，导致喜忘不记、反应迟钝等。

方中地龙具有通络、清热利尿作用。《日华子本草》曰：“治中风并痼疾，去三虫，天行热疾，喉痹，蛇虫伤”。老年期痴呆主要由中风病后血行不畅、脉络淤滞，气机不畅、痰浊停滞而致，加入臣药地龙可达到通经活络、化浊行瘀的目的，与荷叶同奏升清降浊之功效。

方中漏芦为清热解毒、消肿排脓、通筋脉之药。《本经逢原》曰：“漏芦，治热毒恶疮，下乳汁，以其能利窍也，为消毒排脓杀虫要药。盖咸能软坚，寒能解毒，故服之必大便作泻，使邪从下而出也”。《本草求真》曰：“漏芦，遗精尿血能止，亦因毒解热除自止之意，非因漏芦寓有收涩之功也。”年迈之人，脏腑虚衰，痰浊瘀血渐生，痰瘀胶固难化，蕴酿成毒，败坏形体。漏芦具有排毒消肿、通经活络之功效，可除痰浊淤血产生的浊毒之邪，通血脉而化痰浊，解除浊毒痹阻脑络之害。

荷叶、地龙、漏芦三药合用，同奏升清降浊、通调水道、运化水湿、散瘀活血之功，使水湿能利、痰浊得化、瘀血可散、神明自宁。四味臣药合用，攻补兼施，可达到攻不伤正、补不恋邪的目的，共助君药何首乌益智养肝、活血化浊、健脑增智之效能。君臣五药，相辅相成，“乃散中寓收，补中寓散”，达到祛邪扶正，标本兼治之目的。

2 药学研究

2.1 制何首乌

其化学成分与何首乌基本相同，有大黄素（emodin）、大黄素甲醚（physcin）等蒽醌类成分；2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷（2,3,5,4'-tetrahydroxy-stilbene-2-O- β -D-glucoside）及何首乌丙素（2,3,5,4'-四羟基-2,3-O- β -D-葡萄糖苷（2,3,5,4'-tetrahydroxy-stilbene-2,3-O- β -D-glucoside）等芪类成分（stilbene）及何首乌乙素（1,3-dihydroxy-6,7-dimethylxanthone-1-O- β -D-glucoside）与苜蓿素（tricin）等。

2.2 荷叶

荷叶的主要化学成分是生物碱类。已分离鉴定结构的莲生物碱种类很多，大多属于苜蓿基异喹啉类，如莲心碱（lensinine）、荷叶碱（nuciferine）、莲碱（roemerine）等。

2.3 肉苁蓉

肉苁蓉的化学成分有环烯醚萜类成分及苯乙醇苷类，其中含量较高的是松果菊苷（echinacoside）、肉苁蓉苷 A（cistanoside A）、类叶升麻苷（acteoside）。

2.4 地龙

地龙主要含多种氨基酸和酶。含有 18 种氨基酸，包含天门冬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸等，其中富含人体必须的 8 种游离氨基酸。经测得亮氨酸和谷氨酸在地龙药材中的含量最高。另外含有丰富的纤溶酶、过氧化氢酶、歧化酶、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、卟啉合成酶、 β -D 葡萄糖苷酸酶，其中蚓激酶具有激酶和纤溶酶的双重活性。

2.5 漏芦

漏芦的化学成分主要有牛蒡子醛（arctinal）、牛蒡子醇 B（arctinol B）等联萘酚类成分及蜕皮甾酮（ecdysterone）、漏芦甾酮（rhapontissterone）等蜕皮激素类，其它尚有挥发油。

3 药理研究

3.1 说明书报告

在缺血再灌合并颈外静脉抽血降压所致缺血性脑损伤的大鼠模型中，本品可使大鼠在跳台试验中的错误次数减少，水迷宫试验中游全程的时间缩短，进入盲端的错误次数减少；并可改善模型组造成的病理改变。去皮层血管大鼠学习记忆障碍的模型中，本品可使跳台法的错误次数减少，水迷宫法进入盲端的次数减少，游泳时间缩短，表明本品对学习记忆试验的指标有一定的改善作用；亦能改善由脑血栓所造成的脑缺血症状（减轻脑水肿程度，降压缺血大鼠脑梗塞范围），提高模型大鼠的脑组织血流量；增加红细胞的变形性，降低红细胞聚集性，降低全血粘度和血浆粘度；对 AA 和胶原所诱导的血小板聚集均有不同程度的抑制作用，而对凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、凝血酶时间无影响。本品可降低大鼠旁路血栓形成试验中的血栓湿重和干重；对高龄小鼠缺血性脑损伤模型有增加学习和记忆的作用，减少其变性神经元的数目，改善能量负荷，使突触体内游离钙离子浓度有所降低，降低 MDA 水平，升高 SOD 活性，并使 LA 含量减少，LDH 活力提高。

3.2 文献报告

研究发现，复方苻蓉益智胶囊能够改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力^[34]，减轻海马组织的病理损伤^[35]。水迷宫结果显示，与假手术组相比，模型组大鼠运动轨迹以边缘式和随机式为主，其逃避潜伏期延长($P < 0.05$)，穿越平台次数减少($P < 0.05$)，HE 染色示海马神经细胞损伤严重。与模型组比较，复方苻蓉益智胶囊(曾用名：聪圣胶囊)中、高剂量组大鼠逃避潜伏期缩短($P < 0.05$)，穿越平台次数增多($P < 0.05$)，HE 染色示海马神经细胞损伤明显减轻^[35]。在侧脑室注射 $A\beta$ (1-40) 建立老龄大鼠痴呆模型中，复方苻蓉益智胶囊明显改善痴呆老龄大鼠学习记忆功能，其机制可能与降低海马 MARCKS mRNA 的表达，改善树突棘可塑性有关^[36]。研究发现，复方苻蓉益智胶囊对 D-半乳糖致痴呆小鼠学习记忆能力具有改善作用，其机制可能与抗氧化作用有关。在 BALB/c 小鼠颈背皮下注射 D-半乳糖 100mg/kg BW · d × 50d，随机分为模型组、阳性药组、复方苻蓉益智胶囊高、中、低剂量组。以同月龄正常 BALB/c 小鼠为正常对照组。结果发现，复方苻蓉益智胶囊可显著增加模型小鼠进入暗室的潜伏期并减少错误次数，增强模型小鼠脑组织 SOD、GSH-PX 活性，降低脂质过氧化产物 MDA 含量和 8-OHdG 表达量。表明复方苻蓉益智胶囊可改善 D-半乳糖致痴呆小鼠的学习记忆能力，可能与抑制脑组织内氧化应激，保护线粒体有关^[37]。

研究发现，复方苻蓉益智胶囊对大鼠动静脉旁路血栓改善作用，其机制可能与抑制血小板聚集和改善血瘀大鼠红细胞变形性和聚集性有关。复方苻蓉益智胶囊通过提高红细胞

变形性、降低红细胞聚集性、抑制血小板聚集，发挥其抗血栓作用^[38]。

研究发现，复方苻蓉益智胶囊对大鼠脑缺血具有保护作用，在大鼠脑缺血模型中，复方苻蓉益智胶囊 1、3 和 6g 生药/kg，能明显改善脑缺血大鼠的神经症状，明显降低脑含水量，明显改善神经症状和脑血流量。提示复方苻蓉益智胶囊可通过增加脑组织血液供应改善能量代谢，从而发挥抗脑缺血作用^[39]。

研究发现，复方苻蓉益智胶囊对去皮层血管后造成的大鼠皮质、海马、大细胞基底核的损害具有明显的保护和治疗作用。在去大鼠脑皮层血管建立模型中，复方苻蓉益智胶囊明显改善了模型大鼠学习、记忆功能，皮质、海马 AchE 阳性纤维分布较密集，着色加深。大细胞基底核 AchE、ChAT 阳性神经元的变性、萎缩明显减轻。其机制可能与上调胆碱能系统的功能有关^[40]。

4 非临床安全性研究

4.1 急毒试验

公司于北京中医药大学药理教研室对复方苻蓉益智胶囊进行急性毒性试验研究，采用昆明种小鼠，每日分 2 次给药，间隔 6 小时，复方苻蓉益智胶囊灌胃给药，最大给药量为 120g 生药/kg，相当于临床人日用量的 240 倍，结果反映本品急性大量用药比较安全。

4.2 长毒试验

公司于北京中医药大学药理教研室对复方苻蓉益智胶囊进行长期毒性试验研究。研究使用 Wistar 种大鼠，136 只，雌雄各半；雄性平均体重为 $98.45 \pm 12.05\text{g}$ ；雌性平均体重为 $111.4 \pm 10.95\text{g}$ ，根据复方苻蓉益智胶囊的临床用量、疗程，确定采用高剂量为 25g/kg，中剂量为 12.5g/kg，小剂量为 6.25g/kg（分别为临床人用量的 50 倍、25 倍、12.5 倍），连续灌胃给药 6 个月，按要求观察了各项指标。结果显示：血清生化学、主要脏器的脏器系数和病理形态检查均未发现明显毒性反应。说明复方苻蓉益智胶囊在所用剂量和用药时间内无明显毒性作用。

参考文献

- [1] 《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, Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine . 2021, 41(3): 273-279.
- [2] 周小炫, 黄俊山, 谢敏, 等. 中医治未病·血管性轻度认知障碍专家共识[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 1-5.
- [3] 田金洲编. 中国痴呆诊疗指南 2017 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018. 05.
- [4] 中华中医药学会组编; 高颖主编. 脑血管疾病安全用药手册[M]. 北京: 科学出版社, 2015. 07.
- [5] 北京市惠民医药卫生事业发展基金会组织编写; 张伯礼, 高学敏丛书主编; 高颖分册主编. 常见病中成药临床合理使用丛书 神经科分册[M]. 北京: 华夏出版社, 2015. 10.
- [6] 李跃华主编. 老年病中西医实用手册[M]. 北京: 科学出版社, 2017. 06.
- [7] 郑筱萸主编. 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. 05.
- [8] 童丽. 聪圣胶囊治疗老年期血管性痴呆(肝肾亏虚兼痰瘀阻络证)临床研究 [D]; 南京中医药大学, 2004.
- [9] 贾绍燕. “聪圣胶囊”治疗血管性痴呆的临床研究 [D]; 北京中医药大学, 2003.
- [10] Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria [J]. Dementia, 1994, 5(3-4): 189-192.
- [11] Kasahara Y. [DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) and a new diagnostic criteria in the United States] [J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 1981, 83(10): 607-611.
- [12] American Psychiatric Association. Mood disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Fourth edition. DSM-IV) [J]. Washington D A P A, 1994, 3: 17-391.
- [13] Folstein MF F S, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189~198.
- [14] Hughes CP B L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia [J]. Br J Psychiatry, 1982, 140: 566-572.
- [15] 倪凤元. 复方苳蓉益智胶囊治疗老年期血管性痴呆的临床观察 [D]; 山东中医药大学, 2015.
- [16] 李根祥, 费玉娥, 林勇. 复方苳蓉益智胶囊治疗血管性痴呆 60 例 [J]. 医药导报, 2013, 32(08): 1035-1037.
- [17] 王大鹏, 李杰, 马红. 复方苳蓉益智胶囊治疗血管性痴呆的临床效果观察 [J]. 中国保健营养, 2015, (12): 30-30, 31.
- [18] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会, 《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737-2744.
- [19] 甲磺酸双氢麦角毒碱在神经系统疾病治疗中的应用建议 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(08): 697-700.
- [20] Gorelick Philip B, Scuteri Angelo, Black Sandra E et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. [J]. Stroke, 2011, 42: 2672-713.
- [21] National Institute for Health and Care Excellence (UK). Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers [M]. London:

- National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Jun. PubMed PMID: 30011160.
- [22] Shaji K S, Sivakumar P T, Rao G Prasad et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Dementia. [J]. Indian J Psychiatry, 2018, 60: S312-S328.
- [23] Nagaendran K, Chen L H Christopher, Chong M S et al. Ministry of health clinical practice guidelines: dementia. [J]. Singapore Med J, 2013, 54: 293-8; quiz 299.
- [24] O'Brien John T, Holmes Clive, Jones Matthew et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. [J]. J. Psychopharmacol. (Oxford), 2017, 31: 147-168.
- [25] Fyfield J, Lim J. Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine: Position Statement - Sleep in the older person [J]. Australasian Journal on Ageing, 2015, 34(3): 203-212.
- [26] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 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(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [27] 苟金, 杨昊昕, 于姚, 等. 复方苻蓉益智胶囊治疗血管性认知障碍的疗效和安全性系统评价及 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(08): 1924-1932.
- [28] 丁辉燕. 复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦治疗脑白质疏松认知障碍疗效观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38(08): 991-992.
- [29] 徐美杰, 阎涛, 赵理乐, 等. 复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦治疗轻中度血管性痴呆的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(08): 1594-1598.
- [30] 李红果. 复方苻蓉益智胶囊治疗帕金森病肝肾亏虚型失眠的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(02): 390-393.
- [31] 张领军, 张付方. 复方苻蓉益智胶囊联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆症病人认知功能、MMSE 与 CDT 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(24): 4227-4229.
- [32] 牛晓强, 程林忠. 复方苻蓉益智胶囊致肝损伤 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(12): 693-694.
- [33] Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B*35:01 Allele Is a Potential Biomarker for Predicting Polygonum multiflorum-Induced Liver Injury in Humans [J]. Hepatology, 2019, 70(1): 346-357.
- [34] 陈婷婷, 谢颖桢. 益肾化浊法对多发梗塞性痴呆大鼠学习记忆力的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(04): 6-10.
- [35] 王建伟, 金香兰, 刘雪梅, 等. 益肾化浊法对慢性脑缺血血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马缺血损害的影响 [J]. 北京中医药, 2014, 33(07): 499-502.
- [36] 苏芮, 韩振蕴, 范吉平. A β 致痴呆老龄大鼠模型海马 MARCKS 表达变化机制及中药对其调节作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3512-3515.
- [37] 马涛, 徐世军, 张允岭, 等. 益肾化浊解毒法对 D-半乳糖致痴呆小鼠学习记忆及氧化应激的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(07): 895-897+923.
- [38] 赵玲, 吴金英, 黄丰阳, 等. 聪圣胶囊抗血栓形成作用研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, (05): 27-29.
- [39] 赵玲, 徐秋萍, 唐民科. 聪圣胶囊对鼠脑缺血损伤的保护及对脑血流与能量代谢的改善作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, (05): 375-377.
- [40] 司银楚, 朱培纯, 许红, 等. 聪圣胶囊对去皮层血管大鼠行为学及前脑 AchE、ChAT 的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, (01): 21-24.