

胞磷胆碱钠口服剂型改善血管性认知障碍的药品临床综合评价[△]

李晓曦^{1*}, 邢晓璇¹, 冯英楠¹, 王之舟¹, 王可¹, 庄伟¹, 张蔷², 张兰^{1#}, 董宪喆^{1#2} (1. 首都医科大学宣武医院药学部, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053; 2. 首都医科大学药学院, 北京 100069)

中图分类号 R971⁺.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1508-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.021



摘要 目的:利用循证证据对胞磷胆碱钠口服剂型治疗血管性认知障碍开展临床综合评价研究,为胞磷胆碱钠的临床合理应用提供参考。方法:系统检索 PubMed、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库等中英文数据库(检索时间均为建库至2024年5月11日),对胞磷胆碱钠片及胶囊治疗血管性认知障碍的有效性、安全性进行分析,并对文献进行质量评价。检索国家药品监督管理局等专业网站以及阳光采购平台、药品说明书等,对胞磷胆碱钠片及胶囊的经济性、创新型、适宜性和可及性进行分析。结果:有效性 Meta 分析结果显示,胞磷胆碱钠口服剂型在改善患者认知水平($MD=3.64, 95\%CI=2.81\sim4.46$)、自理能力($MD=11.31, 95\%CI=9.00\sim13.62$)、认知功能($MD=3.55, 95\%CI=2.09\sim5.02$)、神经功能缺损($MD=-6.91, 95\%CI=-8.10\sim-5.72$)及总有效率($OR=2.61, 95\%CI=1.85\sim3.67$)方面均优于安慰剂,差异均有统计学意义($P<0.05$);安全性与安慰剂相似,差异无统计学意义($OR=0.80, 95\%CI=0.47\sim1.38, P=0.42$);经济性方面,胞磷胆碱钠口服剂型为我国医保目录乙类药品;创新性方面,胞磷胆碱钠是唯一在Ⅲ期临床试验中被证实具有神经保护和神经修复作用的药物;适宜性方面,胞磷胆碱钠口服剂型使用方便;可及性方面,胞磷胆碱钠口服剂型覆盖范围广,可负担性较高。结论:胞磷胆碱钠片及胶囊改善血管性认知障碍的临床疗效显著,安全性高,经济性尚可,创新性、适宜性、可获得性及可负担性均较好。

关键词 胞磷胆碱钠; 血管性认知障碍; 药品临床综合评价

Clinical Comprehensive Evaluation on Oral Dosage of Citicoline Sodium in the Treatment of Vascular Cognitive Impairment[△]

LI Xiaoxi¹, XING Xiaoxuan¹, FENG Yingnan¹, WANG Zhizhou¹, WANG Ke¹, ZHUANG Wei¹, ZHANG Qiang², ZHANG Lan¹, DONG Xianzhe¹ (1. Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Disease, Beijing 100053, China; 2. School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform a clinical comprehensive evaluation on oral dosage of citicoline sodium in the treatment of vascular cognitive impairment based on evidence-based evidence, so as to provide reference for clinical rational application of citicoline sodium. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and other Chinese and English database were systematically retrieved (the retrieval time was from the establishment of the database to May 11th, 2024) to analyze the effectiveness and and safety of Citicoline sodium tablets/capsules in the treatment of vascular cognitive impairment, and quality evaluation on related literature was conducted. The National Medical Products Administration and other professional websites as well as the Sunshine Procurement Service Platform, dispensatory were searched to analyze the economical efficiency, innovation, appropriateness and accessibility of Citicoline sodium tablets/capsules. **RESULTS:** Meta-analysis on effectiveness indicated that the oral dosage of citicoline sodium was better than the placebo in terms of improving the cognitive level ($MD=3.64, 95\%CI=2.81\sim4.46$), self-care ability ($MD=11.31, 95\%CI=9.00\sim13.62$), cognitive function ($MD=3.55, 95\%CI=2.09\sim5.02$), neurologic impairment ($MD=-6.91, 95\%CI=-8.10\sim-5.72$) and total effective rate ($OR=2.61, 95\%CI=1.85\sim3.67$), with statistically significant differences ($P<0.05$). The efficacy of oral dosage of citicoline sodium was similar to that of the placebo, the difference was not statistically significant ($OR=0.80, 95\%CI=0.47\sim1.38, P=0.42$). In terms of economical efficiency, the oral dosage of cytarabine sodium was the class B medicine in National Drug

△ 基金项目:北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划项目(No. DFL20190803);首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-2-2019);中国科学技术协会科技智库青年人才计划项目(No. 20220615ZZ07110070)

* 药师。研究方向:药品临床综合评价。E-mail:lixiaoxi0314@163.com

通信作者 1:主任药师。研究方向:药事管理。E-mail:zhanglan@xwhosp.org

通信作者 2:副主任药师。研究方向:药事管理。E-mail:dongxianzhe@163.com

Reimbursement List. In terms of innovation, cytarabine sodium was the only drug that had neuroprotective and neurorestorative effects in phase III clinical trials. In terms of appropriateness, oral dosage of cytarabine sodium was easy to use. In terms of accessibility, oral dosage of cytarabine sodium had wide coverage and better affordability. CONCLUSIONS: The clinical efficacy of Cytarabine sodium tablets/capsules in improving vascular cognitive impairment is significant, which has high safety and moderately economical efficiency, with good innovation, appropriateness, accessibility and affordability.

KEYWORDS Citicoline sodium; Vascular cognitive impairment; Clinical comprehensive evaluation on drugs

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是脑血管病变及其危险因素导致的临床脑卒中或亚临床血管性脑损伤,涵盖了从轻度认知障碍到痴呆^[1]。我国 65 岁以上老年人轻度认知障碍总体患病率为 20.8%,其中血管性轻度认知障碍占有轻度认知障碍的 42.0%^[2]。65 岁以上老年人群中,血管性痴呆的患病率为 1.50%,是仅次于阿尔茨海默病的常见痴呆类型^[3]。核苷衍生物胞磷胆碱钠是一种脑代谢激活剂,能够增强上行网状结构激动系统的机能,促进大脑物质代谢及功能恢复,在临床被广泛应用于多种脑部疾病,是多项脑损伤和认知障碍的临床指南推荐治疗药物^[4-5]。考虑到单一的原始临床试验不足以全面、系统地评价胞磷胆碱钠口服剂型的临床效果与安全性,本研究系统梳理了胞磷胆碱钠治疗 VCI 的现有研究,从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性 6 个维度对胞磷胆碱钠口服剂型进行评价,明确其内在优势及临床治疗特点,期望为临床合理用药及为国家卫生医药决策的相关部门提供参考,同时为临床和基础的深入研究提供基础和线索。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 有效性与安全性评价:(1)研究类型为随机对照试验(RCT)研究;(2)研究对象为因创伤、脑梗死或脑出血等原因导致发生 VCI 的患者;(3)干预措施,研究组为口服胞磷胆碱钠或与其他药物联合治疗,对照组为安慰剂或空白对照。(4)结局指标包括美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易精神状态检查量表(MMSE)评分、日常生活自理量表(ADL)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、临床总有效率及药品不良反应发生率。NIHSS 评分越高,表明患者神经功能受损程度越严重;MMSE 评分越高,表明患者认知水平越好;ADL 评分越高,表明患者日常生活自理能力越好;MoCA 评分越高,表明患者认知功能越好。临床总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%,不良反应发生率=该组发生不良反应人数/该组总人数。

1.1.2 经济学评价:纳入评价胞磷胆碱钠片及胞磷胆碱钠胶囊治疗 VCI 患者的经济学研究。

1.2 有效性、安全性及经济性评价方法

1.2.1 检索策略:计算机检索外文数据库 PubMed、Embase、the Cochrane Library,以及中文数据库中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、ClinicalTrials.gov 和中国临床试验注册中心网站。检索时限均为建库至 2024 年 5 月 11 日。中文数据库以“胞磷胆碱”“认知障碍”和“认知功能”为关键词,英文数据库以“cognitive dysfunction”“cognitive

disorder”“cytidine diphosphate choline”及“citicoline”为关键词进行自由词检索。

1.2.2 文献筛选及质量评价:由 2 名研究者独立完成文献检索、筛选,并根据设计好的数据提取表提取纳入研究的特征、研究对象、干预和对照措施、结局指标以及研究结果等数据。偏倚风险采用 Cochrane 手册推荐的 RCT 偏倚风险评估工具进行评价。

1.2.3 数据分析:有效性及安全性采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)、计量资料采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95%CI。各研究间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的来源。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.1$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性($P\leq 0.1$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,并进一步分析异质性来源。对于研究数量>5 篇的结局指标,采用漏斗图检验发表偏倚。

1.3 经济性、创新性、适宜性及可及性评价方法

1.3.1 检索策略:系统检索国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站,以及各国药典、药品说明书,检索词为“胞磷胆碱钠片”及“胞磷胆碱钠胶囊”。人工筛选、整理、分析胞磷胆碱钠口服制剂相关信息。

1.3.2 数据分析:在阳光采购平台及药渡网收集胞磷胆碱钠口服制剂的价格及配备情况等信息,计算药品常规剂量下的中位日治疗费用、人均年治疗费用及其占可支配收入的比例,评价经济性、可获得性和可负担性。人均年治疗费用占比是指年治疗费用占城镇或农村人均可支配收入的比例[治疗费用占比=年治疗费用×(1-报销比例)/城镇或农村人均年可支配收入]。从临床创新性等维度进行创新性评价;通过药品技术特点和药品使用等相关信息,评价适宜性。

2 结果

2.1 文献资料

最终纳入 21 篇文献,筛选流程见图 1。纳入的 21 篇 RCT 文献的基本特征见表 1。21 篇文献中,12 篇^[6-17]为随机分组,9 篇^[18-26]未描述随机方法;1 篇^[14]数据疑似存在异常;1 篇^[11]有选择性报道的偏倚风险;仅 1 篇^[18]提及盲法实施方案,并实施了分配隐藏。纳入文献的质量评价见图 2。

2.2 有效性

2.2.1 改善认知水平:15 篇文献^[6-8,12,14-16,18,20-26]报告了 MMSE 评分,采用随机效应模型分析。结果显示,研究组患者的 MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($MD=3.64,95\%CI=$

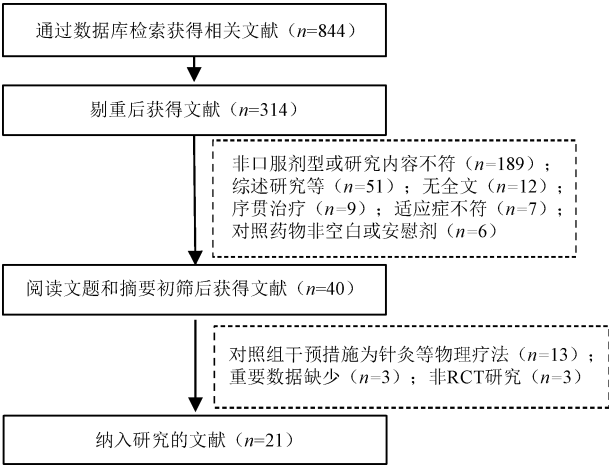


图 1 文献筛选流程

2. 81~4. 46, $P<0.000\ 01$),提示胞磷胆碱钠片及胶囊改善患者认知水平的效果优于对照组方案,见图 3。

2.2.2 改善自理能力:10 篇文献^[6-8,14-15,17,20,23,25-26]报告了 ADL 评分,采用随机效应模型分析。结果显示,研究组患者的



图 2 纳入文献的质量评价

表 1 纳入的 21 篇 RCT 文献的基本特征

文献	疗程	干预组		对照组		结局指标
		干预方法	病例数	干预方法	病例数	
姜广亚等(2019 年) ^[6]	3 个月	盐酸美金刚片+胞磷胆碱钠胶囊	49	盐酸美金刚片	49	①②③④
姜彦玲等(2022 年) ^[7]	2 周	常规治疗+胞磷胆碱钠	39	常规治疗	39	①②④⑤⑥
孙田田等(2021 年) ^[8]	2 周	常规治疗+胞磷胆碱钠片	30	常规治疗	26	①②④⑤⑥
廖益等(2021 年) ^[9]	3 个月	多奈哌齐+胞磷胆碱钠	80	多奈哌齐	80	①②④⑥
李晓杰等(2020 年) ^[10]	2 周	静脉滴注吡拉西坦注射液+胞磷胆碱胶囊	75	静脉滴注吡拉西坦注射液	75	①②④⑤⑥
李福林(2020 年) ^[11]	2 周	丁苯酞注射液+胞磷胆碱钠片	100	丁苯酞注射液	100	①
汲晶等(2018 年) ^[12]	12 周	多奈哌齐+胞磷胆碱钠	51	多奈哌齐	51	①②③④⑥
王亚妮等(2022 年) ^[13]	4 周	常规治疗+胞磷胆碱钠片/丁苯酞/胞磷胆碱钠片+丁苯酞	各 50	常规治疗	50	③⑥
王彦(2019 年) ^[14]	4 周	盐酸美金刚片+胞磷胆碱	46	盐酸美金刚片	46	①②④
王春雷(2020 年) ^[15]	12 周	盐酸美金刚片+胞磷胆碱	44	盐酸美金刚片	43	①②③
胡永利(2020 年) ^[16]	3 个月	丁苯酞注射液+胞磷胆碱钠	35	丁苯酞注射液	35	①⑥
赵大明(2021 年) ^[17]	4 周	盐酸美金刚片+胞磷胆碱钠	41	盐酸美金刚片	41	②④⑥
Cohen 等(2003 年) ^[18]	12 周	胞磷胆碱片	15	安慰剂片	15	①
何昕等(2018 年) ^[19]	3 个月	静脉注射奥拉西坦注射液+口服胞磷胆碱钠	41	静脉注射奥拉西坦注射液	41	②④⑤⑥
刘旭(2020 年) ^[20]	4 周	丁苯酞软胶囊+胞磷胆碱	44	丁苯酞软胶囊	44	①②
孟妍妍等(2023 年) ^[21]	12 个月	胞磷胆碱	40	安慰剂	40	①⑥
张英辉(2012 年) ^[22]	4 周	石杉碱甲胶囊+胞磷胆碱钠片	37	石杉碱甲胶囊	35	①②③④
暴焕英等(2019 年) ^[23]	6 周	多奈哌齐+胞磷胆碱片	38	多奈哌齐	38	①②③
李姝娟(2020 年) ^[24]	16 周	丁苯酞注射液+胞磷胆碱钠片	25	丁苯酞注射液	25	①⑥
李娟等(2018 年) ^[25]	24 周	盐酸美金刚片+胞磷胆碱钠片	42	盐酸美金刚片	42	①②③④⑥
杜智峰(2018 年) ^[26]	4 周	常规治疗+胞磷胆碱钠	42	常规治疗	40	③④⑤

注:①MMSE 评分;②ADL 评分;③临床总有效率;④不良反应;⑤NIHSS 评分;⑥MoCA 评分。

ADL 评分高于对照组,差异有统计学意义($MD=11.31,95\%CI=9.00\sim13.62,P<0.000\ 01$),提示胞磷胆碱钠片及胶囊改善患者自理能力的效果优于对照组方案,见图 4。

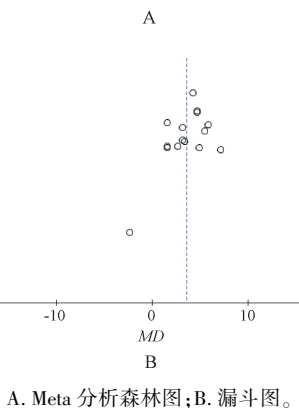
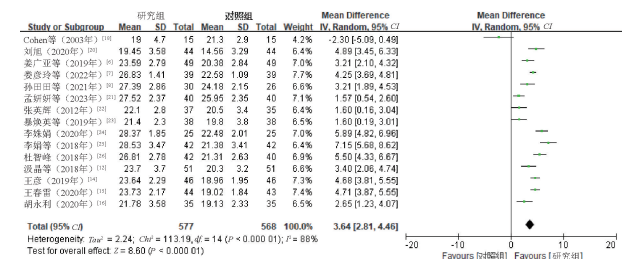
2.2.3 改善认知功能:10 篇文献^[7-10,12-13,16-17,19,25]报告了 MoCA 评分,采用随机效应模型分析。结果显示,研究组患者的 MoCA 评分高于对照组,差异有统计学意义($MD=3.55,95\%CI=2.09\sim5.02,P<0.000\ 01$),提示胞磷胆碱钠片及胶囊改善患者认知功能的效果优于对照组方案,见图 5。

2.2.4 改善神经功能缺损:3 篇文献^[7-8,26]报告了 NIHSS 评

分,采用随机效应模型分析。结果显示,研究组患者的 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($MD=-6.91,95\%CI=-8.10\sim-5.72,P<0.000\ 01$),提示胞磷胆碱钠片及胶囊改善患者神经功能缺损的效果优于对照组方案,见图 6。

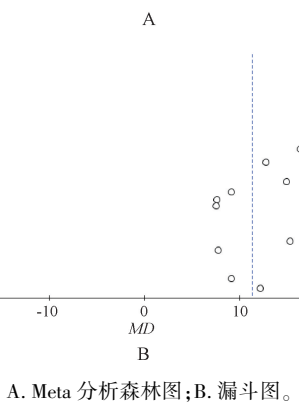
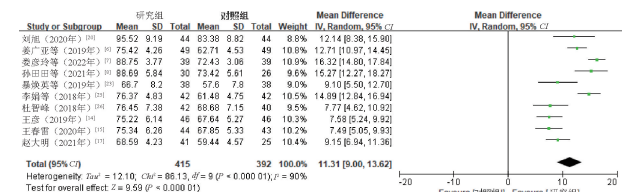
2.2.5 改善总有效率:11 篇文献^[6,12-15,21-26]报告了总有效率,采用固定效应模型分析。结果显示,研究组患者的总有效率高

于对照组,差异有统计学意义($OR=2.61,95\%CI=1.85\sim3.67,P<0.000\ 01$),提示胞磷胆碱钠片及胶囊在改善患者临床疗效方面优于对照组方案,见图 7。



A. Meta 分析森林图;B. 漏斗图。

图 3 MMSE 评分的 Meta 分析森林图及漏斗图



A. Meta 分析森林图;B. 漏斗图。

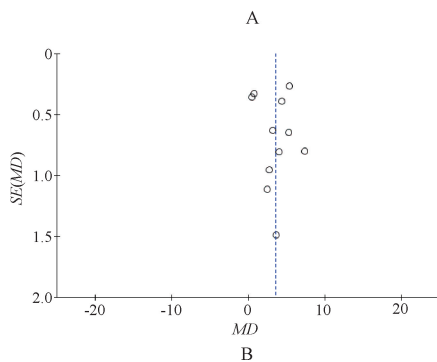
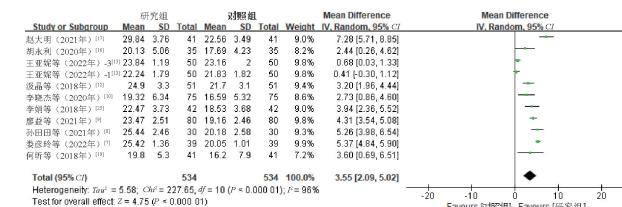
图 4 ADL 评分的 Meta 分析森林图及漏斗图

2.3 安全性

8 篇文献^[6-8,10,14,17,19,26]报告了不良反应发生率,采用固定效应模型分析。结果显示,研究组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($OR = 0.80, 95\% CI = 0.47 \sim 1.38, P = 0.42$),提示胞磷胆碱钠片及胶囊的安全性与对照组方案相似,见图 8。

2.4 经济性

尚无胞磷胆碱钠口服制剂治疗 VCI 的相关药物经济学研究。胞磷胆碱钠片及胶囊均为我国医保目录乙类药品,根据阳光采购平台价格计算中位日治疗费用,胞磷胆碱钠片为 8.22 元,胞磷胆碱钠胶囊为 8.04 元。



A. Meta 分析森林图;B. 漏斗图。

图 5 MoCA 评分的 Meta 分析森林图及漏斗图

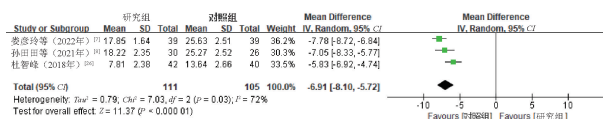
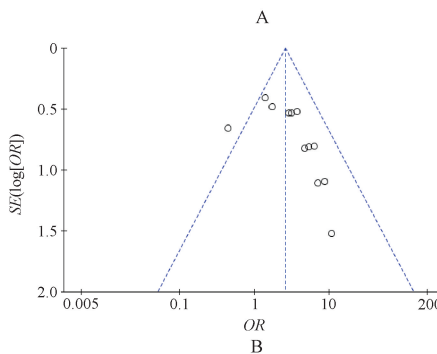
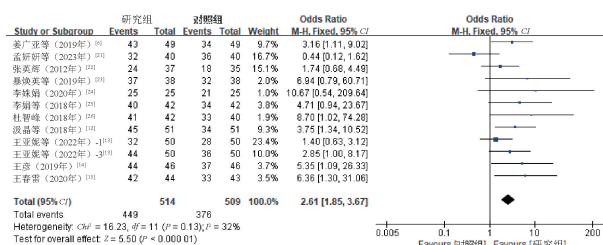


图 6 NIHSS 评分的 Meta 分析森林图



A. Meta 分析森林图;B. 漏斗图。

图 7 总有效率的 Meta 分析森林图及漏斗图

2.5 创新性

胞磷胆碱是唯一在Ⅲ期临床试验中被证实具有神经保护及修复作用的药物^[27]。

2.6 适宜性

胞磷胆碱钠口服剂型的药品包装及药品说明书标注完整,尚无特殊人群用药相关资料。近年来,其药品说明书为方便老

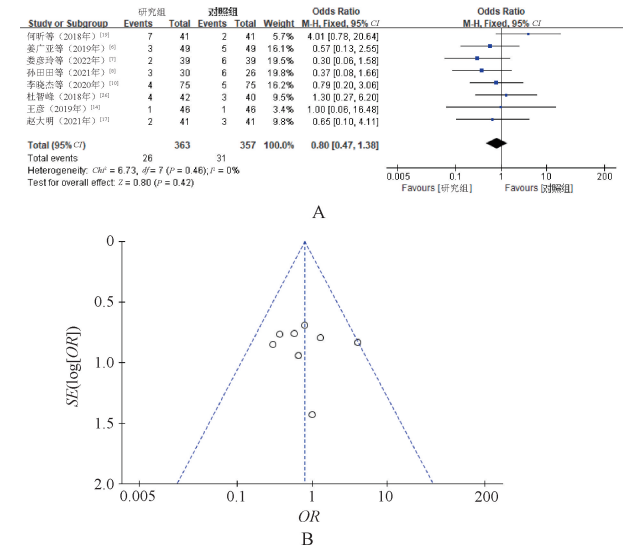


图 8 不良反应发生率的 Meta 分析森林图及漏斗图

年患者的使用,进行了内容的精简和字号调整。

2.7 可及性

2.7.1 可负担性:胞磷胆碱钠片及胶囊为我国医保目录乙类药品,报销比例为 80%,患者的年治疗费用约为 2 934.6 元(胶囊)及 3 000.30 元(片剂)。根据国家统计局数据,2023 年我国城镇居民使用胞磷胆碱钠口服剂型的治疗费用占比为 1.13%~1.16%,农村居民为 2.71%~2.77%,经济负担较小。

2.7.2 可获得性:根据药渡网数据,截至 2024 年 5 月 30 日,全国共 24 个省份配备胞磷胆碱钠片,21 个省份配备胞磷胆碱钠胶囊。北京市内共有 400 家医疗卫生机构配备胞磷胆碱钠片,232 家医疗卫生机构配备胞磷胆碱钠胶囊,胞磷胆碱钠口服剂型的可获得性较好。

3 讨论

随着人口老龄化的加剧,脑卒中等脑血管病的发生率逐年升高。脑卒中可引起大量神经元变性和坏死,文献报道,约 75%~80%的脑卒中患者存在不同程度的认知功能障碍^[28]。许多老年患者常伴随脑血管病变和神经退行性病理过程相互作用,对认知损害具有累加效应。修复受损神经元功能,改善患者的认知功能尤为重要。

胞磷胆碱钠是国家医保目录中脑神经恢复用药之一,可通过促进神经细胞代谢发挥改善认知功能的作用,《卒中相关非运动症状多学科管理专家共识》^[29]、《慢性脑缺血中西医结合诊疗专家共识》^[30]等多项专家共识推荐其为认知功能障碍的治疗药物。一项纳入 14 项随机、双盲、安慰剂对照试验的 Meta 分析结果证实,胞磷胆碱可以改善血管性痴呆患者的记忆和行为功能^[31]。本研究系统梳理了胞磷胆碱钠口服剂型改善 VCI 的研究、专家共识、指南及 Meta 分析,从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性 6 个维度,评价其治疗认知障碍的临床价值。本研究发现,胞磷胆碱钠口服剂型改善患者认知效果及功能、自理能力、神经功能缺损及总有效率的作用均优于安慰剂,其安全性与安慰剂相当。经济学方面,胞磷胆碱钠口服制剂均已被纳入国家医保目录,患者服用胞磷胆碱

钠口服制剂的可负担性较高。胞磷胆碱钠口服剂型与其注射剂型具有相同的生物利用度和相似的药动学特征^[32];且患者依从性更高。目前,胞磷胆碱钠口服制剂在北京市内基层医疗机构的配备占比均>80%,可获得性较好。

本研究存在一定的局限性:(1)相关研究质量较低,病例数较少;(2)研究间异质性较大,按照脑卒中原因、认知障碍严重程度及文献质量进行亚组分析,未能找出异质性产生原因;(3)尚无相关经济学研究,仅计算了常规剂量下的中位日治疗费用。

综上所述,胞磷胆碱钠口服剂型治疗 VCI 具有较确切的临床效果和安全性,适宜性及创新性良好,且覆盖地域范围广,可及性较高,有一定的临床价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] JIA J P, ZHOU A H, WEI C B, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(4): 439-447.
- [3] JIA J P, WANG F, WEI C B, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1): 1-9.
- [4] 汪凯,董强. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376-389.
- [5] 中国神经科学学会神经损伤与修复分会. 脑损伤神经功能损害与修复专家共识[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(2): 100-104.
- [6] 姜广亚,韩小辉,李月娟,等. 谷氨酸受体拮抗剂联合胞磷胆碱钠治疗血管性痴呆[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2019, 36(4): 79-80, 83.
- [7] 姜彦玲,李浩然,夏文营,等. 胞磷胆碱治疗老年脑出血后认知功能障碍的效果分析[J]. 中国实用医刊,2022,49(22): 86-89.
- [8] 孙田田,卢瑛,王丽,等. 胞磷胆碱钠片治疗老年脑出血的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(6): 1178-1181.
- [9] 廖益,刘贞仔,刘宏文. 多奈哌齐联合胞磷胆碱钠胶囊治疗脑卒中后认知障碍的效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(31): 86-88.
- [10] 李晓杰,李新辉,袁利和,等. 吡拉西坦联合胞磷胆碱对急性脑梗死认知功能和神经功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1142-1145.
- [11] 李福林. 研究丁苯酞联合胞磷胆碱钠治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效[J]. 中国保健营养, 2020, 30(20): 132.
- [12] 汲晶,何琳琳,龙海泳,等. 多奈哌齐联合胞磷胆碱治疗血管性认知障碍的临床观察[J]. 中国社区医师, 2018, 34(19): 23-24.
- [13] 王亚妮,李维婷,袁成代,等. 丁苯酞联合胞磷胆碱钠片治疗非痴呆性血管性认知障碍临床疗效及与同型半胱氨酸、甲状腺激素水平相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(10): 1285-1289.
- [14] 王彦. 胞磷胆碱联合美金刚治疗血管性痴呆的临床效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(19): 3559-3560.

(下转第 1517 页)