

• XXXX •

脑心安胶囊治疗急性脑梗死患者的临床观察

陈媛媛¹, 郭焯², 常臧伟¹, 齐大河¹, 孔令博^{1*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

2. 福州市第二总医院, 福州 350007)

[摘要] **目的:**基于真实世界数据探究脑心安胶囊对气虚血瘀型急性脑梗死(ACI)患者神经功能、功能独立状况、日常生活活动能力及中医证候要素的影响。**方法:**采用基于注册登记的前瞻性队列研究方法,纳入2023年9月至2025年5月多中心收治的气虚血瘀型ACI住院患者470例,按实际治疗方案分为3组:治疗组($n=126$,西医常规治疗+脑心安胶囊)、中成药对照组($n=154$,西医常规治疗+其他卒中相关中成药,为临床常用异质性混合方案代表)、西药对照组($n=190$,单纯西医常规治疗),3组均随访3个月。主要疗效指标:发病后14 d美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分变化值。次要疗效指标:从基线至发病后14 d、3个月功能独立率[改良Rankin量表(mRS) ≤ 2 分]和日常生活活动能力良好率[Barthel指数(BI) ≥ 90 分]的纵向变化,以及从基线至发病后14 d中医证候要素量表评分变化;同时记录3个月内不良事件发生情况。**结果:**校正基线混杂因素后,(1)神经功能:与本组治疗前(基线)比较,3组发病后14 d NIHSS评分均显著降低(均校正后 $P<0.01$);发病后14 d,与西药对照组比较,治疗组与中成药对照组 NIHSS评分降低幅度(评分变化值)均更明显(均校正后 $P<0.05$),而治疗组与中成药对照组比较差异无统计学意义。(2)功能预后:广义估计方程(GEE)纵向分析显示,3组功能独立率与日常生活活动能力良好率均随时间显著升高(时间主效应,均校正后 $P<0.01$),组间改善趋势差异亦显著(交互效应,均校正后 $P<0.01$);与本组治疗前比较,3组发病后14 d、3个月功能独立率与日常生活活动能力良好率均明显升高(均校正后 $P<0.05$);发病后14 d,与西药对照组比较,治疗组上述两项指标均明显更高(均校正后 $P<0.05$);至发病后3个月,与两对照组比较,治疗组上述两项指标均明显更高(均校正后 $P<0.05$)。(3)中医证候要素:与本组治疗前比较,3组发病后14 d内风、痰湿、血瘀及气虚证评分均显著降低(均校正后 $P<0.01$),仅治疗组内火证评分明显降低(校正后 $P<0.05$);与西药对照组比较,治疗组与中成药对照组痰湿证评分均明显更低(均校正后 $P<0.05$);与两对照组比较,治疗组血瘀证和气虚证评分降低幅度均更明显(均校正后 $P<0.05$)。(4)安全性分析:治疗组与对照组不良事件发生率差异无统计学意义。**结论:**在西医常规治疗基础上早期联用脑心安胶囊,与气虚血瘀型ACI患者预后改善呈正向关联。其疗效呈现时序性特征:发病后14 d,即可针对性改善气虚、血瘀核心证候要素,且神经功能与功能预后优于单纯西药方案;至发病后3个月,功能预后全面优于单纯西药方案及本研究中其他卒中相关中成药组成的异质性混合方案,且安全性良好。

[关键词] 急性脑梗死; 脑心安胶囊; 气虚血瘀; 临床疗效; 真实世界研究

[中图分类号] R259;R276;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20261326

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX



Clinical Observation of Naixin'an Capsules in Treatment of Patients with Acute Cerebral Infarction

CHEN Yuanyuan¹, GUO Ye², CHANG Zangwei¹, QI Dahe¹, KONG Lingbo^{1*}

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Fuzhou Second General Hospital, Fuzhou 350007, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Naixin'an Capsules (NXA) as an adjunct to conventional Western

[收稿日期] 2026-03-15

[基金项目] 中国中风病中医药注册登记研究项目(2021XS-001-06)

[第一作者] 陈媛媛,在读博士,从事中医药防治脑血管疾病的研究,E-mail:3043623634@qq.com

[通信作者] * 孔令博,博士,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治神经系统疾病的研究,E-mail:lbkong22@163.com

medicine on neurological function, functional independence, activities of daily living (ADL), and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome elements in patients with acute cerebral infarction (ACI) due to Qi deficiency and blood stasis based on real-world data. **Methods:** A prospective cohort study based on a registry was conducted. A total of 470 hospitalized patients with ACI due to Qi deficiency and blood stasis treated in multiple centers between September 2023 and May 2025 were enrolled. According to their actual treatment regimens, the patients were assigned into three groups: the treatment group ($n=126$, receiving conventional Western medicine plus NXA), the Chinese patent medicine control group ($n=154$, receiving conventional Western medicine plus other stroke-related Chinese patent medicines, serving as a representative of heterogeneous mixed Chinese patent medicine regimens commonly used in clinical practice), and the Western medicine control group ($n=190$, receiving conventional Western medicine alone). All the patients were followed up for 3 months. The primary outcome measure was the change in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on day 14 after stroke onset. Secondary outcome measures included longitudinal changes in the rate of functional independence [modified Rankin Scale (mRS) ≤ 2] and the rate of favorable ADL performance [(Barthel Index (BI) ≥ 90)] from baseline to day 14 and 3 months after stroke onset, as well as changes in TCM syndrome element scores from baseline to day 14 after stroke onset. Adverse events occurring within 3 months were also recorded. **Results:** The baseline confounders were adjusted. (1) Neurological function: Compared with the pre-treatment (baseline) value, the NIHSS scores on day 14 after stroke onset decreased in all the three groups (all adjusted $P < 0.01$). On day 14 after stroke onset, compared with the Western medicine control group, both the treatment group and the Chinese patent medicine control group exhibited greater reductions in NIHSS score (change values) (both adjusted $P < 0.05$), while no significant difference was observed between the treatment group and the Chinese patent medicine control group. (2) Functional prognosis: Longitudinal analysis based on generalized estimating equations (GEE) revealed that the rates of functional independence and favorable ADL performance increased over time across all the groups (time main effect, both adjusted $P < 0.01$), with significant intergroup differences in improvement trends (interaction effect, both adjusted $P < 0.01$). Compared with pre-treatment values, both rates increased on day 14 and 3 months after stroke onset in all the groups (all adjusted $P < 0.05$). On day 14 after stroke onset, the two rates were higher in the treatment group than in the Western medicine control group (both adjusted $P < 0.05$). The treatment group demonstrated superior outcomes compared with both control groups (all adjusted $P < 0.05$) 3 months after stroke onset. (3) TCM syndrome elements: Compared with pre-treatment values, the scores of internal wind, phlegm-dampness, blood stasis, and Qi deficiency decreased on day 14 after stroke onset in all the three groups (all adjusted $P < 0.01$), whereas only the treatment group showed a reduction in internal fire score (adjusted $P < 0.05$). Both Chinese medicine groups exhibited lower phlegm-dampness scores than the Western medicine control group (both adjusted $P < 0.05$). Furthermore, the treatment group showed greater reductions in blood stasis and Qi deficiency scores than the two control groups (both adjusted $P < 0.05$). (4) Safety analysis: No significant difference was observed in the incidence of adverse events between the treatment group and the control groups (adjusted $P > 0.05$). **Conclusion:** Early use of NXA as an adjunct to conventional Western medical therapy is associated with favorable prognostic outcomes in ACI patients with the syndrome of Qi deficiency and blood stasis. Its therapeutic effect exhibits a temporal pattern. On day 14 after stroke onset, NXA specifically alleviates the core TCM syndrome elements of Qi deficiency and blood stasis, and demonstrates superiority in improving neurological function and functional prognosis compared with conventional Western medicine alone. Three months after stroke onset, NXA outperforms both conventional Western medicine and the heterogeneous mixed regimens used in this study in terms of functional prognosis. Moreover, NXA maintains a favorable safety profile throughout the study period.

[Keywords] acute cerebral infarction; Naixin'an Capsules (NXA); Qi deficiency and blood stasis; clinical efficacy; real-world study

急性脑梗死(ACI)是脑部供血动脉突然闭塞,引发供血区域脑组织缺血、缺氧性坏死,进而出现相应神经功能缺损的急性脑血管疾病。该病约占全部脑卒中的69.6%~72.8%^[1],以高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率为特点,已成为我国居民致死和致残的主要病因之一^[2]。ACI的病理生理过程极为复杂,涉及能量耗竭、兴奋性毒性、氧化应激、炎症级联及细胞凋亡等多环节、多靶点的动态演变^[3]。目前,血管再通(如静脉溶栓、血管内取栓)是ACI急性期西医治疗的核心策略,然而,其应用不仅严格受制于时间窗与影像学评估,亦存在出血转化风险^[4-5];此外,部分患者即便成功实现血管再

通,后续仍可能因缺血半暗带损伤或再灌注损伤等原因导致神经功能恢复不佳,即出现“无效再通”现象^[6]。综上,针对ACI复杂的病理生理网络,单纯依靠血管再通策略仍存在明显局限。因此,临床亟待探索能够发挥多靶点、多途径协同作用的治疗策略,以加强脑保护、减轻神经损伤并促进长期神经修复。中医药基于整体观念与辨证论治,其复方多成分、多靶点的作用特点在应对此类复杂疾病网络方面展现出独特优势,其中以益气活血、开窍通络为代表的治法,为ACI的中西医联合治疗提供了重要路径。

脑心安胶囊由清代名方安宫牛黄丸(出自《温

病条辨》)与补阳还五汤(出自《医林改错》)加减化裁而成。其方义精准针对气虚血瘀型ACI“气虚为本、血瘀为标、窍闭为急”的核心病机^[7],确立了益气活血,开窍通络的治法,是治疗该证型ACI的代表性方药。现代药理学研究从多靶点层面为脑心安胶囊的疗效提供了科学依据。分析其组方成分可知,方中三七总皂苷具有抗血小板聚集、改善微循环的作用^[8];麝香酮、龙脑有助于抑制炎症反应、减轻脑水肿^[9-11];黄芪甲苷等成分则表现出抗氧化应激、抗细胞凋亡乃至潜在促进神经重塑的作用^[12-13]。这些活性成分的药理作用与脑心安胶囊益气活血,开窍通络的治法高度契合,共同构成了其干预气虚血瘀型ACI的多靶点物质基础。前期动物实验证实,脑心安胶囊可减轻脑水肿、抑制血栓形成、拮抗脂质过氧化损伤、保护线粒体功能,进而缓解脑缺血继发性神经损伤^[14-15]。此外,近期临床研究亦表明,该制剂能显著保护血管性认知障碍患者的脑结构与功能^[16]。

然而,尽管在理论构建与临床前药效及部分临床领域已积累一定证据,目前仍缺乏聚焦于脑心安胶囊治疗ACI且能同步融合“真实世界长期结局评估”与“中医治法验证”双重目标的前瞻性临床研究。更为重要的是,当前临床实践中,早期中成药联用普遍存在“重活血、轻扶正”的倾向,往往难以匹配气虚血瘀证的复合病机,亟需实证证据指导精准用药。为此,本研究基于前瞻性、多中心卒中注册登记平台,采用观察性队列设计,旨在实现两个紧密关联的目标:(1)疗效比较:在真实世界背景下,评估早期应用脑心安胶囊对患者功能结局的影响;(2)治法验证:创新性构建“病机精准干预”对比“常规治疗策略”的双维度模型——在证型统一的前提下,比较针对核心病机的固定方案(脑心安胶囊)、临床常用的非精准中成药混合方案,以及不针对中医病机的纯西医方案三者的效果差异,为脑心安胶囊的精准化应用与“益气活血”治法的现代诠释提供真实世界证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为一项基于注册登记的瞻性、多中心、观察性队列研究。病例来源于北京中医药大学中医脑病研究院运维的“中国中风病中医药注册登记研究(CASES-TCM)”平台。从2023年9月至2025年5月,前瞻性登记全国25家研究中心收治的ACI住院患者共750例。经纳入与排除标准筛选后,排除210例,初步纳入符合标准患者

540例。根据发病7 d内是否启用脑心安胶囊分为暴露组(治疗组)与非暴露组,非暴露组再根据是否联用其他卒中相关中成药进一步分为中成药对照组与西药对照组。随访期间,70例患者因失访、依从性差等原因未完成全部随访,经数据清洗后,3组最终共470例患者纳入统计分析。研究流程见图1。该470例患者中位年龄68.00(60.00,75.75)岁,年龄范围18.00~90.00岁;发病至入院中位时间18.75(5.80,47.50)h,范围0.50~166.60h。所有患者均随访至发病后3个月。由统一培训的研究员在治疗前(基线)、发病后14 d(或出院当天)、发病后3个月共3个时点采集临床数据;住院期间采用面对面评估,出院后通过门诊复诊或电话完成随访。

1.2 伦理 研究方案经北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会批准(伦理号2023DZMEC-007-01),各参与中心均获当地伦理审批,所有研究对象入组前签署书面知情同意书。本研究已在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2500110680)。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023》^[1]中的诊断标准:(1)急性起病;(2)局灶神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;(3)影像学出现责任病灶或症状/体征持续24 h以上;(4)排除非血管性病因;(5)脑计算机断层扫描/磁共振成像(CT/MRI)排除脑出血。

1.3.2 中医证候及证候要素诊断标准 参考《缺血性中风证候要素诊断量表》^[17]进行评估。本研究将同时符合气虚、血瘀证候要素者,定义为气虚血瘀证。该量表依托国家“973计划”及“重大新药创制”专项研制,并经多中心临床验证,具有良好的内容效度与结构效度。量表共涵盖内风、内火、痰湿、血瘀、气虚、阴虚6个基本证候要素。每个证候要素内含若干标准化四诊信息采集条目,条目附有相应的分值,若各证候要素条目的总分 ≥ 10 分时,则诊断为该证候要素成立。

1.4 纳入与排除标准

1.4.1 纳入标准 (1)符合急性脑梗死的诊断标准^[1];(2)症状出现7 d内入院并接受治疗;(3)年龄18~90周岁;(4)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为0~20分;(5)同时满足气虚和血瘀证候要素诊断标准^[17];(6)患者或其法定代理人签署知情同意书。

1.4.2 排除标准 (1)已知对脑心安胶囊或相关药物成分过敏者;(2)既往有卒中病史且遗留后遗症

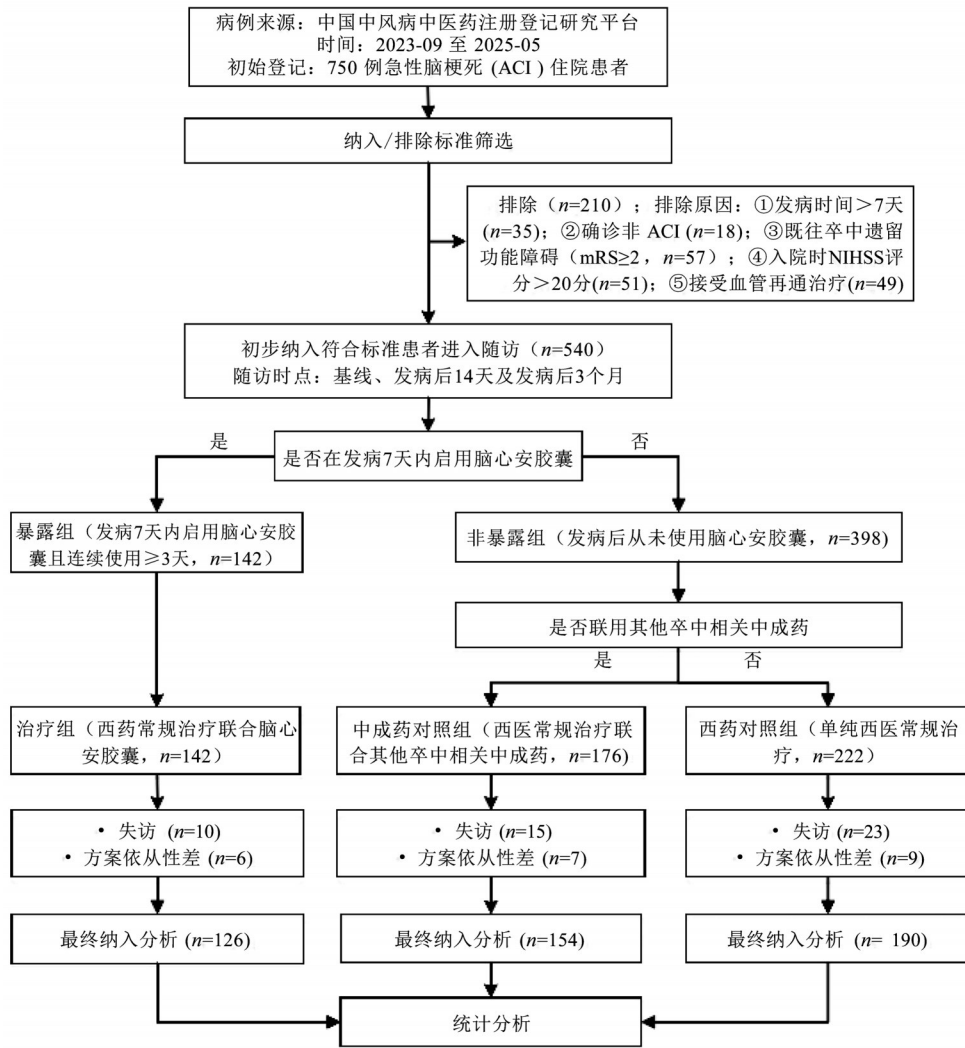


图1 研究流程

Fig. 1 Flow diagram of study

影响结局测评者[即本次卒中发病前改良 Rankin 量表(mRS)得分 ≥ 2 分];(3)本次发病后已接受静脉溶栓、机械取栓、动脉溶栓、开颅血肿清除术、微创手术、去骨瓣减压术等血管再通或外科手术治疗;(4)合并严重肝、肾功能不全者[备注:严重肝功能不全定义为丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)大于3倍正常上限;严重肾功能不全定义为血清肌酐(Scr)大于2倍正常上限];(5)患有其他危及生命的严重疾病,预期生存时间小于3个月;(6)妊娠、计划妊娠或哺乳期妇女;(7)合并显著限制神经功能评价或影响病人随访的其他疾病(如严重认知障碍、精神疾病等);(8)正在参加或在观察期内计划参加其他临床试验;(9)病人或其护理人员不能配合完成随访工作。

1.5 脱落与剔除标准

1.5.1 剔除标准 符合下列任一情况者予以剔除:

(1)入组后复核不符合纳入标准或符合排除标准者;(2)治疗依从性差,未按研究方案服药或擅自更改用药方案者;(3)发生严重不良事件,或研究者判定存在重大安全性风险需紧急干预者;(4)无法配合完成随访及疗效、安全性评估者。

1.5.2 脱落标准 已签署知情同意书并纳入研究,但未完成规定随访周期,出现下列任一情况视为脱落:(1)患者主动退出研究;(2)失访无法联系;(3)因其他原因无法继续完成研究。研究者需追踪脱落原因,保留已采集数据并存档病例报告表(CRF)。

1.6 治疗方法与分组 本研究为观察性队列研究,治疗方案均由临床医师根据指南与病情独立制定,研究者不干预临床治疗决策。患者按其实际已接受的治疗方案分为3组:所有患者均首先接受了标准化的西医常规治疗,研究者在此基础上,根据患者是

否加用及加用何种中成药,进行事后分组与比较。

1.6.1 西医常规治疗 所有患者入院后均依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023》^[1]接受标准化西医常规治疗,具体方案如下,(1)抗血小板治疗:针对非心源性栓塞型ACI,入院后立即启动,常规选用阿司匹林肠溶片(沈阳奥吉娜药业有限公司,国药准字H20065051,规格100 mg/片)100 mg/次,口服,1次/d,或硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20130083,规格75 mg/片]75 mg/次,口服,1次/d,或根据病情采用双联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷)21 d后转为单药维持,疗程至少3个月,后根据二级预防需求调整。(2)调脂稳定斑块治疗:无论基线水平,尽早启动高强度他汀治疗,如阿托伐他汀钙片[晖致制药(大连)有限公司,国药准字H20051408,规格20 mg/片]20 mg/次,口服,1次/d,或瑞舒伐他汀钙片(斯洛文尼亚Lek公司,国药准字HJ20180008,规格10 mg/片)10 mg/次,口服,1次/d,以使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降至 $<1.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或较基线下降 $\geq 50\%$,并长期维持。(3)危险因素管理:根据指南推荐目标,个体化控制血压与血糖。(4)其他治疗:可酌情应用神经保护剂,如依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司,国药准字H20050280,规格20 mL:30 mg)30 mg/次,静脉滴注,2次/d,或胞磷胆碱钠注射液(山西普德药业有限公司,国药准字H20233290,规格4 mL:0.5 g)0.5 g/次,静脉滴注,1次/d,并行并发症预防及早期康复。本研究通过统一培训、制定标准操作规程(SOP)及纳入指南依从性高的研究中心,以最大限度保证3组患者在西医常规治疗中的规范性与可比性,减少治疗偏倚。

1.6.2 分组干预方案 3组患者分别接受如下干预,(1)治疗组(脑心安精准干预方案):在标准化西医常规治疗基础上,于ACI发病后7天内启用脑心安胶囊[天昌元医药(吉林)股份有限公司,国药准字Z20123066,规格0.3 g/粒]1.2 g/次,口服,3次/d。该组患者起始用药中位时间为48.0 h(四分位间距:48.0~96.0 h),且72.6%的患者在发病72 h内开始治疗。所有患者均按规定剂量服药,研究期间未予调整,连续服药30 d。(2)中成药对照组(非精准混合方案):在标准化西医常规治疗基础上,接受除脑心安胶囊外的其他卒中相关中成药治疗。本组旨在模拟真实世界中,临床医师面对气虚血瘀型ACI患者时,在未使用脑心安胶囊的情况下,实际选用其他常用中成药方案的干预现状,本质为非精准辨证的

异质性混合用药方案。为系统描述该对照组药物的复杂性,基于《中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)》^[18]推荐及临床高频使用情况,预先在CRF中设定了5种常见卒中相关中成药(疏血通注射液,银杏叶制剂,灯盏生脉胶囊,培元通脑胶囊,脑血疏口服液)及9种功效类别(活血、补气、开窍、熄风、清热、化痰、滋阴、通腑、补肾)供医师勾选。实际收集数据显示,临床医师共使用了涵盖16种中成药。所有药物均按说明书常规剂量与疗程使用。为理解其整体治法倾向,根据《中华人民共和国药典》及《临床用药须知》等权威资料,将这些药物归入预设的9种功效类别进行分析。结果显示,该组药物构成与治法组合差异较大,其功效分布高度集中于“活血”治法(总频次154例,且全部16种药物均具此功效,占100%),而针对气虚血瘀证核心病机之一的“补气”治法应用比例较低(29例,18.83%)。其他配伍治法按频次依次为开窍(19例,12.34%)、熄风(17例,11.04%)、化痰(16例,10.39%)、清热(9例,5.84%)、补肾(8例,5.19%)、滋阴(9例,5.84%)及通腑(3例,1.95%)(表1)。这一分布特征表明,本对照组方案虽反映了临床针对ACI“瘀血阻络”病机的普遍重视,但其“益气”治法的覆盖面明显不足,未能均衡针对“气虚血瘀”证的双核心病机,与本研究纳入的特定证型存在治法匹配上的局限。因此,本研究明确将该组定义为“临床常规中成药混合干预方案”的整体代表,其与治疗组的比较,核心目的在于从实效角度评估“针对核心病机的固定方药”与“临床常用的非精准混合策略”之间的差异,而非进行传统的“头对头”药物等效性比较。相应的结果解读也需在此设计框架下审慎进行。(3)西药对照组(无中医病机干预方案):仅接受上述西医常规治疗,不使用任何中成药。

1.7 观察指标

1.7.1 主要疗效指标 神经功能改善情况:分别于治疗前(基线)和发病14 d(或出院当天),采用NIHSS评分评估神经功能缺损程度^[19],该量表评分为0~42分,得分越高表示神经功能缺损越严重;本研究以NIHSS评分变化值(发病后14 d评分—基线评分)作为核心疗效变量,负值代表神经功能改善,数值越小(负值越大)代表改善幅度越显著。

1.7.2 次要疗效指标 (1)功能独立率,分别于基线、发病后14 d(或出院当天)和发病后3个月,采用mRS评分^[20]评估患者的功能独立率(mRS ≤ 2 分的占比)。该量表评分为0~6分,得分越高表明神经功能

表1 中成药对照组药物功效分类及使用频次
Table 1 Classification of therapeutic effects and frequency of use for traditional Chinese medicine drugs in control group 例(%)

序号	其他中成药名称	功效分类	使用频次
1	疏血通注射液	活血	25(16.23)
2	通心络胶囊	活血、补气	21(13.64)
3	银杏叶制剂	活血	19(12.34)
4	苏合香丸	活血、开窍	16(10.39)
5	丹红注射液	活血	13(8.44)
6	血塞通制剂	活血	9(5.84)
7	培元通脑胶囊	活血、补肾、熄风	8(5.19)
8	华佗再造丸	活血、化痰	7(4.55)
9	龙心素胶囊	活血	7(4.55)
10	天丹通络片	活血、化痰、熄风	6(3.90)
11	养血清脑丸	活血、滋阴、清热	6(3.90)
12	脑心通胶囊	活血、补气	5(3.25)
13	灯盏生脉胶囊	活血、补气、滋阴	3(1.95)
14	灯盏花素注射液	活血	3(1.95)
15	安宫牛黄丸	活血、开窍、清热、熄风、通腑	3(1.95)
16	活血通络丸	活血、化痰	3(1.95)
合计	—	—	154(100.00)

预后越差。将 mRS 评分 ≤ 2 分定义为功能独立^[21], 代表患者无症状或仅有轻度残疾, 日常生活基本自理。(2) 日常生活活动能力良好率, 分别于基线、发病后 14 d (或出院当天) 和发病后 3 个月, 采用 Barthel 指数 (BI)^[22] 评估患者的日常生活活动能力良好率 (BI ≥ 90 分的占比)。该量表评分范围为 0~100 分, 得分越高代表生活自理能力越强。将 BI 评分 ≥ 90 分定义为日常生活活动能力良好^[23], 表示患者无症状或仅存在轻度功能障碍。(3) 中医证候要素评分 分别于基线和发病后 14 d (或出院当天), 采用上述《缺血性中风证候要素诊断量表》^[17] 对 6 个中医证候要素的严重程度进行评估。记录各证候要素的具体得分, 得分越高表示相应证候越严重^[24]。所有评分均由经统一培训的研究人员评估, 以保证评估结果的一致性。

1.7.3 安全性评价 记录患者自用药开始至发病后 3 个月随访结束期间发生的所有不良事件。不良事件分为严重不良事件与非严重不良事件。严重不良事件 (SAE) 定义为导致死亡、危及生命、需住院或延长住院时间、导致永久或显著功能丧失的事件, 主要包括新发心脑血管事件 (如复发性脑梗死、脑出血、心肌梗死) 及死亡。非严重不良事件主要包括可能与药物相关的常见症状, 如胃肠道反应

(恶心、呕吐、腹泻、腹痛)、皮疹、头痛、肝功能异常 (ALT/AST 升高 > 3 倍正常值上限) 等。所有不良事件均由研究人员记录其发生时间、严重程度、与试验药物的相关性 & 转归。

1.8 统计学方法 本研究为真实世界多中心前瞻性队列研究, 根据既往研究证据与临床专业判断, 预设校正与 ACI 预后相关的关键混杂因素, 所有疗效分析均采用多变量模型进行统计校正。计量资料经夏皮罗-威尔克检验 (Shapiro-Wilk) 正态性检验及莱文检验 (Levene) 方差齐性检验后, 以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis-H 检验; 计数资料以例数 (百分比) $[n(\%)]$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。针对 NIHSS 评分变化值 (不符合正态分布), 组内前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验; 组间比较采用非参数协方差分析 (Nonparametric ANCOVA), 若组间整体比较差异有统计学意义, 进一步行 Dunn 检验进行事后两两比较, 并采用 Benjamini-Hochberg (BH) 法校正 P 值以控制错误发现率 (FDR)。针对功能独立率、日常生活活动能力、良好率等重复测量纵向数据, 采用广义估计方程 (GEE) 建模, 工作相关矩阵选用等相关系数结构, 模型纳入分组、时间及其交互项作为固定效应。针对中医证候要素评分 (非正态分布), 组内前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验; 组间比较采用非参数协方差分析, 事后两两比较采用 Dunn 检验, P 值经 Holm 法校正以控制族系错误率 (FWER)。鉴于涉及多项次要结局指标, 所有次要指标均进行 FDR 控制校正。安全性评价采用 Firth 惩罚逻辑回归校正前述预设混杂因素, 比较治疗组与合并对照组 (西药对照组 + 中成药对照组) 的总不良事件发生率。采用 R4.3.1 软件进行统计分析, 所有假设检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 本研究最终纳入符合标准患者 470 例, 其中治疗组 126 例、中成药对照组 154 例、西药对照组 190 例。3 组患者的年龄、性别、卒中史、高血压史、血脂异常史、吸烟史、饮酒史、发病至入院时间、缺血性卒中病因 (TOAST) 分型、基线功能独立率 (mRS ≤ 2 分) 及基线日常生活活动能力良好率 (BI ≥ 90 分) 等基线资料比较, 差异均无统计学意义; 仅糖尿病史与基线 NIHSS 评分组间差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 三组一般资料比较见增强出版附加材料。其中, 糖尿病史与基线 NIHSS 评分存在组间不均衡, 且发病至入院时间 (代表治疗启动时

间)及TOAST分型为ACI公认的预后强相关因素。为控制混杂偏倚,后续所有统计分析均按研究预设方案,统一对上述4项关键混杂因素进行校正,以确保组间比较的可靠性。

2.2 神经功能改善情况比较 与本组治疗前(基线)比较,3组发病后14 d NIHSS评分均显著降低(均校正后 $P<0.01$);校正基线混杂因素后,发病后14 d 3组 NIHSS评分降低幅度(评分变化值)组间整体比较差异具有统计学意义(校正后 $P<0.05$);进一

步两两比较显示,与西药对照组比较,治疗组与中成药对照组 NIHSS评分降低幅度均更明显(均校正后 $P<0.05$),而治疗组与中成药对照组比较差异无统计学意义。综上,3组方案均可有效改善ACI患者早期神经功能缺损程度;组间对比可见,在西医常规治疗基础上联用中成药的干预效果均显著优于单纯西医常规治疗,且两种中西医结合方案早期神经功能改善疗效相近。见表2。

表2 发病后14 d NIHSS评分变化值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of NIHSS score changes at 14 days after onset [$M(P_{25}, P_{75})$]

分

组别	例数	基线 NIHSS 评分	发病后 14 d NIHSS 评分	评分变化值(发病后 14 d—基线)
治疗组	126	3.00(2.00, 5.00)	2.00(0.00, 3.00)	-1.00(-2.00, 0.00) ²⁾
中成药对照组	154	2.00(1.00, 4.00)	1.00(0.00, 3.00)	-1.00(-2.00, 0.00) ²⁾
西药对照组	190	2.00(1.00, 4.00)	2.00(0.00, 3.00)	0.00(-2.00, 0.00) ^{2,3,5)}

注:与本组治疗前(基线)比较¹⁾校正后 $P<0.05$,²⁾校正后 $P<0.01$;两两比较:与治疗组比较³⁾校正后 $P<0.05$,⁴⁾校正后 $P<0.01$;与中成药对照组比较⁵⁾校正后 $P<0.05$ (表3、表4同)

2.3 功能预后(功能独立率与日常生活活动能力良好率)变化趋势比较 GEE纵向分析表明,在校正混杂因素后,三组功能独立率与日常生活活动能力良好率均随时间升高,差异均具有统计学意义(时间主效应,均校正后 $P<0.01$),组间改善趋势差异亦均具有统计学意义(交互效应,均校正后 $P<0.01$)。进一步简单效应分析后显示,与本组治疗前(基线)比较,治疗组与中成药对照组在发病14 d及3个月时的功能独立率与日常生活活动能力良好率均显著升高(均校正 $P<0.01$);西药对照组在同时点的日常生活活动能力良好率也显著升高(均校正 $P<0.01$),其功能独立率亦同时明显升高(均校正 $P<0.05$)。发病后14 d,与西药对照组比较,治疗组上述两项指标均明显更高(均校正后 $P<0.05$),其余组间两两比较差异均无统计学意义。至发病后3个月,与两对照组比较,治疗组上述两项指标均明显更高(均校正后 $P<0.05$)。综上,在西医常规治疗基础上联用脑心安胶囊可显著促进患者功能恢复,发病后14 d疗效优于单纯西药常规治疗,发病后3个月疗效全面优于两对照组。见表3。

2.4 中医证候要素评分比较 与本组治疗前(基线)比较,3组发病后14 d内风、痰湿、血瘀及气虚证评分均显著降低(均校正后 $P<0.01$);仅治疗组内火证评分明显降低(校正后 $P<0.05$);3组阴虚证评分差异均无统计学意义。校正基线混杂因素后,发病后14 d,3组痰湿证、血瘀证评分及其降低幅度(评

分差值)组间整体比较(均校正后 $P<0.05$),气虚证评分降低幅度组间整体比较差异亦具有统计学意义(校正后 $P<0.01$);内风、内火、阴虚证评分及其降低幅度组间整体比较差异均无统计学意义。进一步两两比较显示,与西药对照组比较,治疗组和中成药对照组痰湿证评分均明显更低(均校正后 $P<0.05$);与两对照组比较,治疗组血瘀证、气虚证评分降低幅度均更明显(均校正后 $P<0.05$)。综上,早期联用脑心安胶囊在改善血瘀、气虚核心证候要素方面显著优于两对照组;联用中成药(治疗组与中成药对照组)改善痰湿证优于单纯西医常规治疗。见表4。

2.5 安全性分析 3个月的随访周期内,3组患者的总不良事件发生率分别为,治疗组3.17%(4/126)、西药对照组5.79%(11/190)、中成药对照组6.49%(10/154)。具体事件分布如下,严重不良事件方面,治疗组仅1例新发心血管事件,对照组11例(含8例新发脑血管事件、3例死亡),所有死亡事件经研究者判定均为原发病进展或与基础疾病相关,与试验药物无关。非严重不良事件均为轻度、可逆的症状,治疗组3例(2例胃肠道不适、1例皮疹),对照组13例(8例胃肠道不适、2例皮疹、3例头痛)。3组均未出现药物相关的肝肾功能异常,且在完整随访期内无迟发性不良事件报告。鉴于总不良事件绝对数较少(共25例),为提高统计效能并稳定校正混杂因素后的模型估计,本研究将两个对照组合

表3 功能独立率(mRS≤2分)及日常生活活动能力良好率(BI≥90分)的广义估计方程纵向分析

Table 3 GEE longitudinal analysis of rates for functional independence (mRS≤2) and good ADL (BI≥90)

例(%)

比较类型	对比组	组内/组间比较	功能独立率 (mRS≤2)/OR(95%CI)	日常生活活动能力良好率 (BI≥90)/OR(95%CI)
组内比较 治疗组 (以前一时间 点为参照)	中成药对照组	基线 vs 发病后 14 d	55.6%vs81.7%/0.15(0.14~0.17) ²⁾	43.7%vs69.0%/0.21(0.19~0.24) ²⁾
		基线 vs 发病后 3 个月	55.6%vs84.9%/0.11(0.10~0.12) ²⁾	43.7%vs73.0%/0.16(0.14~0.17) ²⁾
		发病后 14 d vs 发病后 3 个月	81.7%vs84.9%/0.70(0.53~0.92)	69.0%vs73.0%/0.74(0.54~1.00)
	西药对照组	基线 vs 发病后 14 d	67.4%vs73.2%/0.63(0.51~0.80) ¹⁾	51.6%vs58.4%/0.64(0.55~0.75) ²⁾
		基线 vs 发病后 3 个月	67.4%vs73.7%/0.61(0.48~0.77) ¹⁾	51.6%vs62.1%/0.50(0.42~0.58) ²⁾
		发病后 14 d vs 发病后 3 个月	73.2%vs73.7%/0.96(0.83~1.10)	58.4%vs62.1%/0.77(0.64~0.93)
	组间比较 西药对照组 vs 治疗组 (以后一组为 参照)	发病后 14 d	73.2%vs81.7%/0.41(0.31~0.53) ³⁾	58.4%vs69.0%/0.43(0.33~0.56) ³⁾
		发病后 3 个月	73.7%vs84.9%/0.30(0.24~0.38) ³⁾	62.1%vs73.0%/0.41(0.32~0.53) ³⁾
		发病后 14 d vs 发病后 3 个月	73.2%vs73.7%/0.96(0.83~1.10)	58.4%vs62.1%/0.77(0.64~0.93)
中成药对照组 vs 治疗组	发病后 14 d	76.6%vs81.7%/0.43(0.31~0.60)	63.6%vs69.0%/0.45(0.33~0.61)	
	发病后 3 个月	77.3%vs84.9%/0.32(0.24~0.43) ³⁾	67.5%vs73.0%/0.43(0.32~0.57) ³⁾	
	发病后 14 d vs 发病后 3 个月	81.7%vs84.9%/0.70(0.53~0.92)	73.0%vs73.0%/0.74(0.54~1.00)	
西药对照组 vs 中成药对照组	发病后 14 d	73.2%vs76.6%/0.94(0.52~1.72)	58.4%vs63.6%/0.95(0.59~1.52)	
	发病后 3 个月	73.7%vs77.3%/0.93(0.51~1.71)	62.1%vs67.5%/0.96(0.57~1.60)	

注:整体效应检验(Wald χ^2):功能独立率(校正后组别主效应 $\chi^2=0.382, P=0.826$;时间主效应 $\chi^2=53.265, P<0.01$;组别×时间交互效应 $\chi^2=15.769, P<0.01$);日常生活活动能力良好率(校正后组别主效应 $\chi^2=0.898, P=0.638$;时间主效应 $\chi^2=90.223, P<0.01$;组别×时间交互效应 $\chi^2=16.480, P<0.01$)

表4 中医证候要素评分比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 4 Comparison of TCM syndrome element scores [M(P₂₅, P₇₅)]

分

组别	例数	评分类型	内风证	内火证	痰湿证	血瘀证	气虚证	阴虚证
治疗组	126	基线评分	10.0(10.0, 20.0)	5.0(2.0, 11.0)	14.0(8.0, 18.0)	18.0(10.0, 28.0)	12.0(10.0, 18.0)	5.0(5.0, 5.0)
		发病后 14 d 评分	0.0(0.0, 0.0) ²⁾	5.0(3.0, 8.0) ¹⁾	9.0(6.0, 14.0) ²⁾	10.0(0.0, 17.0) ²⁾	7.0(3.0, 11.0) ²⁾	5.0(5.0, 5.0)
		评分差值	-10.0(-20.0, 0.0)	0.0(-4.0, 1.0)	-3.0(-9.0, 0.0)	-10.0(-17.8, 0.0)	-7.0(-10.0, -3.0)	0.0(0.0, 0.0)
中成药对照组	154	基线评分	20.0(10.0, 20.0)	4.0(3.0, 12.0)	13.5(7.0, 18.0)	15.0(10.0, 20.0)	10.0(10.0, 17.0)	5.0(5.0, 5.0)
		发病后 14 d 评分	0.0(0.0, 10.0) ²⁾	4.0(2.0, 12.0)	10.0(5.2, 16.0) ²⁾	10.0(0.0, 18.0) ²⁾	8.0(3.0, 15.8) ²⁾	5.0(5.0, 5.0)
		评分差值	-10.0(-20.0, 0.0)	0.0(-2.0, 1.0)	-0.5(-6.0, 0.8) ³⁾	-5.0(-13.0, 0.0) ³⁾	-6.0(-10.0, 0.0) ³⁾	0.0(0.0, 0.0)
西药对照组	190	基线评分	10.0(10.0, 20.0)	5.0(3.0, 13.0)	15.0(9.0, 20.0)	15.0(10.0, 20.0)	10.0(10.0, 16.0)	5.0(5.0, 5.0)
		发病后 14 d 评分	0.0(0.0, 10.0) ²⁾	4.0(2.0, 12.8)	14.0(6.0, 18.0) ^{2,4,5)}	10.0(0.0, 20.0) ^{2,3)}	8.0(3.0, 15.0) ^{2,3)}	5.0(5.0, 5.0)
		评分差值	-10.0(-20.0, 0.0)	0.0(-2.8, 2.0)	-1.0(-7.0, 2.0) ³⁾	-6.5(-10.0, 0.0) ⁴⁾	-5.5(-10.0, 0.0) ³⁾	0.0(0.0, 0.0)

并为总对照组与治疗组进行比较。校正基线混杂因素后,两组总不良事件发生率差异无统计学意义。综上,联合应用脑心安胶囊未显著增加ACI患者的额外安全风险。

3 讨论

ACI是我国成人致死、致残的首要病因,尽管血管再通等西医治疗显著降低了急性期死亡率,但如何促进神经功能修复、改善长期预后仍是临床痛点^[25-26]。中医药基于整体调节与辨证论治,通过多靶点、多途径协同作用,为破解这一难题提供了独

特路径^[27]。然而,如何将中医证-治对应的理论优势转化为高质量循证证据,仍是中西医结合领域的核心挑战。本研究基于前瞻性真实世界队列,创新性构建“病机精准干预对比常规治疗策略”的双维度设计,系统评价脑心安胶囊对气虚血瘀型ACI患者多维预后结局的影响。

脑心安胶囊由安宫牛黄丸合补阳还五汤加减化裁而成,具有益气活血、开窍通络之功效。方中以黄芪、党参补益肺脾之气,气旺则血行,为君药;以丹参、三七、西红花、川芎等活血通络以祛瘀,为

臣药;佐以麝香、冰片、牛黄等芳香开窍、醒神启闭,以救急性期窍闭神昏;配伍全蝎、蜈蚣等虫类药增强通络祛邪之效,天南星化痰,制首乌补益肝肾,石决明、天麻平肝熄风。全方标本兼顾、补泻同施,益气而不壅滞,活血而不伤正,开窍而不伤气,共奏益气活血、开窍通络之效,与气虚血瘀型ACI“气虚为本、血瘀为标”的核心病机高度契合。本研究的核心发现揭示了该药“早期精准干预病机、远期全面改善功能预后”的时序性疗效特征。急性期(发病后14 d),在西医常规治疗基础上早期联用脑心安胶囊(发病7 d内),神经功能改善(NIHSS评分中位数改善-1分)显著优于单纯西药方案。对于本研究中位基线NIHSS约3分的轻型卒中患者,该改善幅度已具备明确临床重要性^[28]。值得注意的是,尽管此时神经功能评分与中成药对照组相当,但仅治疗组实现了对“气虚”与“血瘀”核心证候要素的同步、明显纠正(均校正后 $P<0.05$)。这一差异揭示了疗效背后的病机实质:中成药对照组虽100%含活血功效,但补气治法使用率仅18.83%,难以匹配气虚血瘀复合病机,仅能实现急性期循环改善的“治标”效果;而脑心安胶囊通过“益气”与“活血”的精准配伍,在急性期即完成对核心病机的均衡干预,优化了神经修复内环境。

这种早期病机干预深度与精度的差异,最终转化为远期(发病后3个月)的功能预后优势——治疗组功能独立率($mRS\leq 2$ 分)及日常生活活动能力良好率($BI\geq 90$ 分)均全面优于两对照组(均校正后 $P<0.05$)。该疗效轨迹不仅验证了早期精准干预的临床价值,更有力支持了“气虚血瘀是神经功能缺损难以恢复的关键病机基础”这一中医理论,也为“证候要素评分改善驱动功能预后变好”提供了直接的临床关联证据。本研究与既往研究证据形成完整证据链:辛喜艳等^[29]证实急性期气虚证是远期预后不良的强预测因子,确立了早期扶助正气的必要性;迟凯扬等^[30]从氧化应激角度揭示气虚血瘀导致不良预后的病理生理基础;马斌等^[31]通过证候演变规律明确,发病早期(7~14 d)气虚证是远期预后不良的危险因素。本研究则从干预角度提供反向验证:早期应用脑心安胶囊特异性纠正气虚血瘀病机,可有效阻断这一病理进程,最终改善功能预后。

从现代药理学角度,本研究的临床疗效模式可获得连贯的机制阐释。脑心安胶囊作为安宫牛黄丸与补阳还五汤的合方,体现了急性期多靶点保护与远期促进神经修复的有机统一。急性期,方中开

窍通络与活血类药物成分协同发挥保护作用:如麝香酮、冰片等能快速透过血脑屏障,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等关键炎症因子释放,减轻神经炎症损伤与脑水肿,为缺血脑组织创造早期恢复的微环境^[32-33];同时,三七总皂苷、丹参酮、川芎嗪及虫类药活性成分等,发挥抗血小板聚集、改善微循环、保护血管内皮及抗氧化应激等多重效应^[34-35],直接针对血瘀证候所对应的急性循环障碍与缺血再灌注损伤,实现“救损”与“治标”。更为关键的是,“益气活血”的核心配伍(以黄芪、党参、丹参、川芎、全蝎、蜈蚣等为代表)贯穿治疗全程,是实现远期功能优势的基石:其不仅在急性期通过抗氧化、调节B细胞淋巴瘤-2/Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2/Bax)平衡以抑制细胞凋亡、减轻缺血半暗带损伤^[12,36],还能应对“气虚”可能隐含的内稳态失衡与能量代谢障碍;更能优化神经修复内环境,启动并维持内源性的神经重塑程序——黄芪甲苷等成分可激活与神经可塑性、血管新生及突触重塑密切相关的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)等信号通路,上调脑源性神经营养因子(BDNF)等神经营养因子表达^[37-39],促进轴突发芽与突触重建,从而实现“扶正”与“固本”。这种全方多成分、分阶段、序贯性的协同作用,提示了“早期改善核心病机、远期功能预后全面领先”临床现象的潜在生物学基础,为“益气活血”治法提供了合理的药理学解释路径。

本研究的核心价值在于,以“实效比较与治法验证”双维度设计,在真实世界诊疗背景下为脑心安胶囊治疗气虚血瘀型ACI提供多维度循证证据。研究不仅证实了该药相较于单纯西医方案及临床常用中成药混合方案的整体疗效优势,更通过时序性疗效数据,为“益气活血”治法通过改善急性期病机促进长期神经功能恢复的理论假说提供了重要临床支持,实现了从“疗效观察”到“治法-预后关联”的探索跨越。但本研究仍存在局限性:首先,观察性设计虽经严格混杂因素校正,但所揭示的关联性仍不能等同于因果性,残留混杂偏倚的可能性无法完全排除^[40-41]。其次,尽管提出了“病机改善驱动功能恢复”的机制假说,但未能提供连接证候评分变化与功能预后的直接生物学证据。因此,未来研究应重点开展多中心随机对照试验,设置“脑心安胶囊 vs 安慰剂+西医常规”“脑心安胶囊 vs 单一活血类中成药+西医常规”双对照,进一步明确其特异性获

益;同时可同步采集如血清炎症因子、神经丝轻链(NfL)等生物标志物,实证“证候改善—神经损伤减轻—功能好转”的生物学通路机制。第三,中成药对照组作为反映临床实践现状的非精准混合方案对照,内部异质性意味着本研究结论是与其整体水平的比较,而非与任一特定药物的“头对头”等效性比较。最后,90 d随访时长对于评估更近期的疗效与安全性仍显不足。

综上,在真实世界诊疗中,气虚血瘀型ACI患者在西医常规治疗基础上早期联用脑心安胶囊,与更显著的急性期核心病机改善及更优的长期功能预后呈正向关联。其疗效呈现“早期精准改善病机,远期功能全面领先”的时序性特征,初步验证了“益气活血”治法的临床价值。本研究为脑心安胶囊的临床应用及中医辨证论治原则的现代诠释提供了初步依据,但其相较于特定中成药的确切疗效优势,以及“病机改善-神经修复-功能好转”通路的具体机制,仍有待未来高质量随机对照试验与基础机制研究进一步验证。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023[J]. 中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurology Cerebrovascular Disease Group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023 [J]. Chin J Neurol, 2024, 57(6): 523-559.

[2] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Neurol, 2024, 23(10): 973-1003.

[3] 谭冉,邓立普. 急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗药物研究新进展[J]. 医学食疗与健康,2021,19(18):206-208.
TAN R, DENG L P. New progress on injury mechanism and therapeutic drugs of acute ischemic stroke [J]. Med Diet Health, 2021, 19(18): 206-208.

[4] 中国卒中协会.《中国卒中协会急性缺血性卒中再灌注治疗指南2024》编写组. 中国卒中协会急性缺血性卒中再灌注治疗指南2024[J]. 中国卒中杂志,2024,19(12):1460-1478.
Chinese Stroke Association, Writing Group of Chinese Stroke Association Guidelines on Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke 2024. Chinese Stroke Association guidelines on reperfusion therapy for acute ischemic stroke 2024 [J]. Chin J Stroke, 2024, 19(12): 1460-1478.

[5] JIA B, REN Z, MOKIN M, et al. Current status of

endovascular treatment for acute large vessel occlusion in China: A real-world nationwide registry [J]. Stroke, 2021, 52(4): 1203-1212.

[6] NIE X, LENG X, MIAO Z, et al. Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2023, 54(3): 873-881.

[7] 李明哲. “气虚血瘀”型缺血性脑卒中的中西医结合治疗机制与临床转化研究进展[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2025, 21(3): 238-247.
LI M Z. Research progress on the mechanism of integrated traditional Chinese and western medicine therapy and clinical transformation for ischemic stroke with "qi deficiency and blood stasis" [J]. J Neurol Neurorehabil, 2025, 21(3): 238-247.

[8] 徐海平. 三七总皂苷及其介导外泌体对脑缺血后神经血管单元的保护作用[D]. 百色:右江民族医学院,2025.
XU H P. Protective effects of *Panax notoginseng* saponins and their mediated exosomes on neurovascular units after cerebral ischemia [D]. Baise: Youjiang Medical University for Nationalities, 2025.

[9] 刚瑛,丁鹏,李冰,等. 麝香酮调节cGAS-STING信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经炎症的影响[J]. 中医药导报,2024, 30(3): 20-24, 42.
GANG Y, DING P, LI B, et al. Impact of muscone on neuroinflammation in ischemic stroke rats by regulating the cGAS-STING signaling pathway [J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 30(3): 20-24, 42.

[10] LIU F, CAO L, HU S, et al. Muscone promotes functional recovery by facilitating microglia polarization into M2 phenotype through PPAR- γ pathway after ischemic stroke [J]. Cell Immunol, 2023, 386: 104704.

[11] 刘安,白艳杰,栗文静,等. 冰片干预缺血性脑卒中的分子机制研究进展[J]. 时珍国医国药,2026,37(3):529-534.
LIU A, BAI Y J, LI W J, et al. Research progress on molecular mechanism of borneol in the treatment of ischemic stroke [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2026, 37(3): 529-534.

[12] 陈瑾蓝,谭关平,温汝宝,等. 黄芪甲苷抗脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床,2025,40(10): 2685-2692.
CHEN J L, TAN G P, WEN R B, et al. Research progress on pharmacological effects of astragaloside IV in preventing and treating cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Drugs Clin, 2025, 40(10): 2685-2692.

[13] 申杨,张明蕊,吴沛泽,等. 补阳还五汤与黄芪甲苷治疗缺血性脑卒中大鼠疗效对比研究[J]. 河北中医药学报,2024, 39(3): 6-11, 29.
SHEN Y, ZHANG M R, WU P Z, et al. A comparative study on therapeutic effects of Buyang Huanwu decoction and Astragaloside IV in treatment of ischemic stroke in rats [J]. J Hebei Tradit Chin Med Pharmacol, 2024, 39(3): 6-11, 29.

[14] 冯宇娟,王乐,韩广卉,等. 脑心安胶囊激活 CREB/PGC-1 α

- 改善慢性脑缺血致VCI大鼠线粒体及氧化损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(23): 19-29.
- FENG Y J, WANG L, HAN G H, et al. Naixin'an capsule alleviates mitochondrial and oxidative damage in chronic cerebral ischemia-induced VCI in rats via activating CREB/PGC-1 α pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(23): 19-29.
- [15] 韩广卉, 李东岳, 余虹霓, 等. 脑心安胶囊对慢性脑缺血致血管性认知障碍大鼠胶质细胞激活及炎性反应的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 46-55.
- HAN G H, LI D Y, YU H N, et al. Regulation of Naixin'an capsule on glial cell activation and inflammatory response in rats with chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular cognitive impairment[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(19): 46-55.
- [16] LU H, DANG M, CHEN K, et al. Naixin'an capsules protect brain function and structure in patients with vascular cognitive impairment [J]. Front Pharmacol, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1129125.
- [17] 高颖, 马斌, 刘强, 等. 缺血性中风证候要素诊断量表研制与方法学探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2097-2101.
- GAO Y, MA B, LIU Q, et al. Methodological study and establishment of the diagnostic scale for TCM syndromes of ischemic stroke[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 52(24): 2097-2101.
- [18] 中华中医药学会脑病分会, 广东省中医药学会脑病专业委员会, 广东省中西医结合学会卒中专业委员会. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 901-912.
- China Association of Chinese Medicine, Encephalopathy Branch; Guangdong Provincial Association of Chinese Medicine, Professional Committee on Encephalopathy; Guangdong Association of Integrated Traditional and Western Medicine, Professional Committee on Stroke. Evidence-based practice guidelines for stroke in integrated traditional Chinese and western medicine (2019) [J]. Chin J Evid Based Med, 2020, 20(8): 901-912.
- [19] SPILKER J, KONGABLE G, BARCH C, et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group [J]. J Neurosci Nurs, 1997, 29(6): 384-392.
- [20] 朱金巧, 夏雪, 胥芹, 等. 改良Rankin量表用于卒中临床试验结局评价及其统计方法研究[J]. 中国卒中杂志, 2025, 20(8): 1029-1034.
- ZHU J Q, XIA X, XU Q, et al. Application of the modified Rankin scale in outcome assessment for stroke clinical trials and research on statistical methods[J]. Chin J Stroke, 2025, 20(8): 1029-1034.
- [21] LIU X, WANG M, WEN R, et al. Following intravenous thrombolysis, the outcome of diabetes mellitus associated with acute ischemic stroke was predicted via machine learning [J]. Front Pharmacol, 2025, doi: 10.3389/fphar.2025.1506771.
- [22] GRANGER C V, DEWIS L S, PETERS N C, et al. Stroke rehabilitation: Analysis of repeated Barthel index measures [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1979, 60(1): 14-17.
- [23] 韩芳. 病证结合早期干预方案对急性缺血性卒中预后影响的前瞻性队列研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- HAN F. A prospective cohort study on the effect of syndrome-disease integrated early intervention program on the prognosis of acute ischemic stroke [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [24] 高颖, 马斌, 刘强, 等. 《缺血性中风证候要素诊断量表》临床验证[J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 23-25.
- GAO Y, MA B, LIU Q, et al. Clinical validation of the diagnostic scale for TCM syndromes of ischemic stroke [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(1): 23-25.
- [25] YE Q, ZHAI F, CHAO B, et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020 [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 21: 100406.
- [26] 国家卫生健康委加强卒中防治工作减少百万新发残疾工程专家委员会, 吉训明. 《2024年中国卒中防治报告》概要[J]. 首都医科大学学报, 2025, 46(6): 947-960.
- Stroke Prevention Project, National Health Commission of the People's Republic of China, JI X M. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2024 [J]. J Cap Med Univ, 2025, 46(6): 947-960.
- [27] 蔡湘玉, 梁晓晖, 龚怡婷, 等. 中药活性成分防治缺血性脑卒中机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(7): 2593-2603.
- CAI X Y, LIANG X H, GONG Y T, et al. Research progress on traditional Chinese medicine active ingredient in preventing and treating ischemic stroke [J]. Chin Herb Med, 2025, 56(7): 2593-2603.
- [28] GARDENER H, ROMANO L A, SMITH E E, et al. Functional status at 30 and 90 days after mild ischaemic stroke [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(5): 375-380.
- [29] 辛喜艳, 高颖, 马斌, 等. 中风病气虚证与神经功能缺损程度及远期预后的关系研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1627-1631.
- XIN X Y, GAO Y, MA B, et al. Study on the correlation between stroke of Qi deficiency syndrome and the neurological impairment degree and its long-term prognosis [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2011, 31(12): 1627-1631.
- [30] 迟凯扬, 赵洪运. 急性脑梗死中医证型与氧化应激指标和神经功能预后不良的关系分析[J]. 中医药临床杂志, 2025, 37(4): 740-745.
- CHI K Y, ZHAO H Y. Analysis of the relationship between traditional Chinese medicine syndrome types, oxidative stress indicators, and poor prognosis of neurological function in acute cerebral infarction [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2025, 37(4): 740-745.
- [31] 马斌, 高颖. 中风病发病第7天和第14天证候要素演变规律

- 初步研究[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(12):1561-1563.
MA B, GAO Y. Preliminary study on the evolution law of syndrome elements of stroke at the 7th and 14th days of onset [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2006, 33(12): 1561-1563.
- [32] 刘伟, 李娜, 姚晶, 等. 麝香对中枢神经系统疾病药理作用的实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 214-218.
LIU W, LI N, YAO J, et al. Experimental research progress on pharmacological effects of Shexiang (Musk) on central nervous system diseases [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(7):214-218.
- [33] 陈翠兰, 冯东山, 陶京瑞, 等. 开窍药治疗缺血性脑卒中的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(10): 105-110.
CHEN C L, FENG D S, TAO J R, et al. Research progress on the mechanism of orifice-opening drugs in the treatment of ischemic stroke [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(10):105-110.
- [34] 邵婧怡, 周玲名, 马小雅, 等. 虫类药治疗缺血性中风的配伍增效应用[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(3): 243-247.
SHAO J Y, ZHOU L M, MA X Y, et al. Combination of insect medicinals for improving curative effect applied in treatment of ischemic stroke [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(3):243-247.
- [35] 窦维华, 陈燕, 杨俊威, 等. 虫类药治疗缺血性脑卒中临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(10): 142-144.
DOU W H, CHEN Y, YANG J W, et al. Clinical research progress in insect Chinese materia medica in treatment of ischemic stroke [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2019, 26(10):142-144.
- [36] PANG H Q, GUO J X, YANG, Y, et al. Elucidating the chemical interaction effects of herb pair Danshen-Chuanxiong and its anti-ischemic stroke activities evaluation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt B): 117058.
- [37] 康洁. 黄芪甲苷依赖于PPAR γ 在脑缺血再灌注中发挥神经保护作用[D]. 兰州: 西北师范大学, 2022.
KANG J. Astragaloside IV plays a neuroprotective role in cerebral ischemia-reperfusion dependent on PPAR γ [D]. Lanzhou: Northwest Normal University, 2022.
- [38] 甘海燕. 黄芪甲苷通过PPAR γ 促进大鼠脑缺血后小胶质细胞/巨噬细胞向M2极化和神经血管再生[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
GAN H Y. Astragaloside IV promotes microglia/macrophage toward M2 polarization and neuroangiogenesis in a PPAR γ -dependent manner after cerebral ischemia in rats [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2019.
- [39] 黄奇, 刘志华, 程率芳, 等. 中药单体靶向缺血性脑卒中相关通路的药理作用机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2024, 47(6): 1413-1420.
HUANG Q, LIU Z H, CHENG S F, et al. Research progress on pharmacological mechanism of monomer components from traditional Chinese medicine targeting pathways related to cerebral ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(6): 1413-1420.
- [40] 冯玉婷, 刘芷含, 柴倩云, 等. 真实世界研究中混杂因素和协变量控制——以脑血管病为例[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(12): 1304-1309.
FENG Y T, LIU Z H, CHAI Q Y, et al. Control of confounders and covariates in real-world studies: Cerebrovascular disease-based cases explanation [J]. Chin J Stroke, 2022, 17(12): 1304-1309.
- [41] 赵国桢, 高子恒, 赵晨, 等. 中医观察性研究中混杂因素识别及控制的方法及挑战[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 120-126.
ZHAO G Z, GAO Z H, ZHAO C, et al. Methods and challenges for identifying and controlling confounding factors in traditional Chinese medicine observational studies [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(22): 120-126.

[责任编辑 张丰丰]