

· 临床 ·

天丹通络胶囊治疗脑梗死恢复期风痰瘀血痹阻脉络证 临床疗效观察

金泽, 陈静*, 侯鑫磊, 安徽, 李兆贤, 姜珊珊, 魏宁
(黑龙江中医药大学附属第二医院, 哈尔滨 150000)

[摘要] 目的:以脑栓通胶囊为对照,评价天丹通络胶囊用于脑梗死恢复期(中风中经络风痰瘀血痹阻脉络证)的安全性和有效性。**方法:**采用随机、双盲单模拟、阳性药、多中心临床研究,研究周期为2016年12月28日至2019年4月12日。计划纳入352例脑梗死恢复期,中医辨证属中风中经络风痰瘀血痹阻脉络证的患者,按3:1的比例随机分为试验组与对照组。试验组给予天丹通络胶囊口服,5粒/次,3次/日;对照组同时服用脑栓通胶囊模拟剂与脑栓通胶囊,脑栓通胶囊3粒/次,3次/日,脑栓通胶囊模拟剂2粒/次,3次/d。连续服药12周,随访至发病后180 d。以日常生活活动(ADL)能力量表(Barthel指数)评分为主要疗效指标;次要疗效指标神经功能缺损评分[国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)],改良Rankin量表(mRS),中医证候疗效,新发血管性事件患者的比例。并观察治疗过程中实验室指标变化及不良反应发生率。**结果:**实际入组389例患者,脱落30例,脱落率7.71%;纳入全分析数据集374例,纳入安全集分析377例。与对照组比较,试验组主要疗效指标Barthel指数评分总分,Barthel指数评分 ≥ 75 分的百分率均有所升高,但差异无统计学意义;与对照组比较,试验组次要疗效指标发病后180 d mRS评分 ≤ 2 分的百分率明显升高($P < 0.05$);中医证候疗效与对照组比较,试验组愈显率高于对照组($P < 0.05$);研究期间,试验组未出现新发血管事件,发生率0.00%;对照组发生1例,发生率1.09%,与对照组比较,试验组新发血管事件比例差异无统计学意义。**结论:**天丹通络胶囊与脑栓通胶囊治疗脑梗死恢复期(中风中经络风痰瘀血痹阻脉络证)疗效确切,与脑栓通胶囊比较,天丹通络胶囊在改善神经功能缺损、促进神经功能恢复及中医证候疗效更显著,试验期间新发血管事件比例及不良事件发生率两组差异无统计学意义,且试验组无严重不良事件发生。

[关键词] 天丹通络胶囊; 脑梗死恢复期; 中风中经络; 风痰瘀血痹阻脉络证; 脑卒中

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0058-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211297

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210519.0826.001.html>

[网络出版日期] 2021-5-20 9:46

Clinical Efficacy of Tiandan Tongluo Capsule Against Cerebral Infarction in Convalescence Corresponding to Stoke Due to Wind-Phlegm-Static Blood Obstructing Vessels

JIN Ze, CHEN Jing*, HOU Xin-lei, AN Wei, LI Zhao-xian, JIANG Shan-shan, WEI Ning
(Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and effectiveness of Tiandan Tongluo capsule in the treatment of cerebral infarction (CI) in convalescence (stoke involving meridians and collaterals due to wind-phlegm-static blood obstructing vessels), with Naoshuantong capsule as a control. **Method:** A total of 352 convalescent patients with CI differentiated into stoke involving meridians and collaterals due to wind-phlegm-static blood obstructing vessels in traditional Chinese medicine (TCM) were included in this multi-center, randomized, double-blind, single-simulated, Naoshuantong capsule-controlled clinical trial, which lasted from

[收稿日期] 20210310(010)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFC1702700)

[第一作者] 金泽,博士,从事神经系统疾病研究,E-mail:jinze3399@163.com

[通信作者] *陈静,硕士,从事心脑血管疾病及周围神经病研究,E-mail:chenjing108106@163.com

28 December, 2016 to 12 April, 2019. After being randomized into an experimental group and a control group at a ratio of 3:1, patients in the experimental group were provided with oral Tiandan Tongluo capsule, five capsules per time, three times per day, whereas those in the control group received both Naoshuantong capsule simulator, two capsules per time, three times per day, and Naoshuantong capsule, three capsules per time, three times per day, for 12 successive weeks. The patients were followed up until 180 days after onset. The Barthel activities of daily living (ADL) index (BI) score was used as the primary outcome, and the secondary outcomes included neurological deficit score [assessed with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)], modified Rankin scale (mRS), TCM syndrome score, and proportion of patients with new vascular events. The changes in laboratory indexes and the incidence of adverse reactions during treatment were observed. **Result:** Among the 389 cases enrolled, 30 dropped out, with the drop-out rate being 7.71%. There were 374 cases included in the full analysis set and 377 in the safety set. The comparison with the control group revealed that the total BI score and the percentage of BI score ≥ 75 in the experimental group were increased, but the difference was not statistically significant. The percentage of mRS score ≤ 2 within 180 days after onset in the experimental group obviously elevated in contrast to that of the control group ($P < 0.05$). As demonstrated by TCM syndrome score analysis, the markedly effective rate in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). During the trial, the incidence rates of new vascular events in the experimental group and the control group were 0.00% and 1.09% (one case), respectively, exhibiting no statistically significant difference between the two groups. **Conclusion:** Tiandan Tongluo capsule and Naoshuantong capsule both produce definite therapeutic effects in the treatment of CI in convalescence (stroke involving meridians and collaterals due to wind-phlegm-static blood obstructing vessels). Compared with Naoshuantong capsule, Tiandan Tongluo capsule better alleviates neurological deficit, promotes neural functional recovery, and improves TCM syndrome score, without inducing severe adverse reactions.

[Key words] Tiandan Tongluo capsule; cerebral infarction (CI) in convalescence; stroke involving meridians and collaterals; syndrome of wind-phlegm-static blood obstructing vessels; stroke

脑卒中是临床常见病、多发病,其发病率、致残率及复发率高,严重影响到人类的身心健康和生活质量。在全球范围内,中风是死亡和疾病负担的主要原因,是全世界死亡和残疾的主要原因之一^[1]。中国40~74岁居民首次卒中标准化发病率平均每年增长8.3%,年龄 ≥ 40 岁居民卒中标准化患病率由2012年的1.89%上升至2018年的2.32%。2018年我国居民因脑血管病致死比例超过20%,这意味着每5名死亡者中至少有1名死于卒中^[2]。脑卒中的病理过程十分复杂,其中涉及多个环节,多种因素,其病理机制主要包括炎症反应、氧化应激、兴奋性氨基酸毒性、细胞凋亡等,其中免疫性炎症是脑缺血损伤的重要病理进程^[3]。

在我国脑卒中归属于中医学“中风”范畴。中医药是救治急性脑梗死重要措施,中药具有多成分,多靶点发挥作用的优点,可发挥多效性和整体性。中药与西药联合应用,具有协同治疗、减轻不良反应、增加作用靶点及延长作用时间等特点,起到增强疗效的效果^[4]。国医大师周仲英提出风、火、

痰、虚皆能致瘀虚,将平肝息风、清热涤痰、化痰通腑、活血通络、醒神开窍等贯穿治疗全程^[5]。王永炎院士提出中风“毒损脑络”病机^[6],认为中风为多种因素使脏腑功能失调,气血阴阳运行失常,内生风、火、痰、瘀等病理产物^[7-8],其中痰可成瘀,瘀可致痰,痰瘀互生,且每每互相胶结,阻遏气机,使气机逆乱而发为中风^[9],且痰瘀可化毒,蓄积于体内,损伤脑络,形体败坏。

天丹通络胶囊(川芎、豨莶草、丹参、水蛭、天麻、槐花、石菖蒲、人工牛黄、黄芪、牛膝)功能主治为活血通络,息风化痰。适用于中风中经络,风痰瘀血痹阻脉络证,证见半身不遂、偏身麻木、口眼歪斜、语言謇涩;脑梗死急性期、恢复早期见上述证候者。为了评价天丹通络胶囊治疗脑梗死恢复期中风中经络风痰瘀血痹阻脉络证的有效性和安全性,根据国家《药物临床试验质量管理规范》^[10]《中药品种保护指导原则》^[11]《中药新药临床研究指导原则》^[12]《中药新药治疗中风临床研究技术指导原则》^[13]及《赫尔辛基宣言》^[14],结合天丹通络胶囊临

床前资料和Ⅱ,Ⅲ期临床资料特制订临床试验方案,并于2016年12月至2019年4月完成中药品种保护临床试验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源为2016年12月至2019年4月,于黑龙江中医药大学附属第二医院、温州市中医院、漯河市中医院、中国人民解放军第八十八医院、泰安市中心医院、南阳南石医院、洛阳市第二中医院、齐齐哈尔市第一医院、辽宁中医药大学附属第四医院、钦州市中医医院、淄博市中心医院、胜利油田中心医院、临汾市中心医院、重庆市九龙坡区中医院、山东中医药大学第二附属医院共15家研究单位的患者,本试验通过黑龙江中医药大学第二附属医院伦理审查(伦理批件号为中医大二院伦[2016]39号)。试验按照《药品注册管理办法》《中药品种保护指导原则》的有关规定,试验的样本数应符合统计学要求,且试验组病例数一般不少于300例^[15];考虑可脱落因素,再增加10%的病例,本次临床试验的试验组与对照组按3:1分配,计划纳入恢复期早期患者352例。随机分配编码由统计学专业人员采用SAS软件在计算机上模拟产生。本次试验采用一级设盲,盲底直接指定各受试者所对应的具体处理组别(试验组、对照组)。随机编码表由统计单位建立,盲底分别单独密封,各一式二份,分别存放于组长单位及申办者处。所有编号分段发至各试验中心,并配备相应的治疗药盒。试验最终共入组病例389例(试验组293例,对照组96例),脱落30例(7.71%),纳入全分析数据集(FAS)374例(试验组282例,对照组92例),纳入符合方案数据集(PPS)355例(试验组264例,对照组91例),纳入安全数据集(SS)377例(试验组284例,对照组93例)。FAS中试验组男性157例(55.67%),女性125例(44.33%),年龄 61.34 ± 9.28 岁;对照组男性50例(54.35%),女性42例(45.65%),年龄 61.49 ± 9.28 岁。基线资料均衡可比。

FAS是指尽可能接近符合意向性治疗原则的理想受试者集。该数据集是从所有随机化的受试者中以最少的和合理的方法剔除受试者后得出的。PPS又称有效病例、有效样本、可评价病例样本。是由充分依从于试验方案的病例子集所产生的数据集,是全分析集的一个子集。依从性包括以下一些考虑,如所接受的治疗、主要指标测量的可行性以及未对试验方案有大的违反等。SS安全性与耐受性评价时,用于汇总的受试者集称为安全性数据

集。安全性数据集应包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 脑梗死诊断标准参照2014年中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[16]制定并经头颅计算机断层扫描(CT)或MRI证实。①急性起病;②局灶性神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;③症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时),或持续24 h以上(当缺乏影像学责任病灶时);④排除非血管性病因;⑤脑CT或MRI排除脑出血。

1.2.2 中医诊断标准及辨证标准 中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)和2010年国家中医药管理局医政司《22个专业95个病种中医诊疗方案》^[17]制定。主证为偏瘫、神识昏蒙、言语謇涩或不语、偏身感觉异常、口舌歪斜。次证为头痛、眩晕、瞳神变化、饮水发呛、目偏不瞬、共济失调。急性起病,发病前多有诱因,常有先兆症状。发病年龄多在40岁以上。具有2个主证以上,或1个主证,2个次证,结合起病、诱因、先兆症状、年龄即可确诊;不具备上述条件,结合影像学检查结果亦可确诊。中医症状分级量化参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)和国家中医药管理局脑病急症科研协作组《中风病辨证诊断标准》制定。

1.3 纳入标准 ①符合脑梗死诊断标准的患者;②符合中医中风中经络诊断标准,恢复期(发病后15~60 d)的患者,首次发病或既往有脑卒中病史但神经功能缺损已经完全或基本完全恢复正常[改良Rankin评分(mRS)为0~1分]的患者;③中医辨证为风痰瘀血痹阻脉络证的患者;④年龄40~75周岁的患者;⑤影像学(CT或MRI)证实牛津郡社区卒中计划(OCSP)临床分型为完全前循环梗死(TACI)或部分前循环梗死(PACI)者;⑥7分≤美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≤22分的轻中度患者;⑦同意参加本临床试验并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①后循环梗死(POCI),腔隙性梗死(LACI)患者;②进展性卒中、短暂性脑缺血发作、脑梗死后脑出血以及脑动脉炎患者;③由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病、风湿性心脏病、冠心病及其他心脏病合并房颤而引起的脑栓塞者;④急性期进行溶栓治疗的患者;⑤不能耐受阿司匹林肠溶片或需使用其他抗血小板聚集的药物者;⑥合并胃十二指

肠溃疡;⑦有出血倾向者,3个月内发生过严重出血者;⑧合并严重高血压病或糖尿病等疾病,经治疗疾病仍未能控制者;⑨合并严重肝肾疾病[丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST)≥正常上限2倍,肌酐(Cr)>正常上限],造血系统及代谢系统疾病,严重的心血管疾病(Ⅲ~Ⅳ期充血性心力衰竭,6个月内心肌梗死病史等);⑩任何已知的严重的内科疾病(如老年痴呆症、癌症等);⑪妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划者;⑫法律规定的残疾患者(盲,聋,哑,智力障碍,精神障碍及由其他原因引起的肢体残疾影响到神经功能缺损评价者);⑬怀疑或确有酒精、药物滥用史,或者根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他情况;⑭已知或怀疑对本试验药物过敏者或过敏体质者;⑮近3个月内参加过其他临床试验者。

1.5 治疗方法 合并用药及合并治疗为,①试验观察期间不得使用活血化瘀影响中风病疗效评价的中药,如含有三七、丹参、红花等中药成分的饮片、成药。②脑梗死恢复期治疗仅限以下方法,抗血小板治疗(阿司匹林肠溶片,100 mg·d⁻¹,每晚1次),高压氧、针灸、运动治疗。③试验观察期间伴有感染、高血压、高血糖、高血脂等,均按临床常规治疗。④对其他合并疾病在不影响试验药物疗效及安全性判定的前提下,可以对症用药,但必须在病例报告中记录药物通用名或其他疗法名、用量、使用原因、使用次数和时间等,以便总结时加以分析和报告。⑤试验过程中因不良事件需使用的合并用药,应详细记录在病例报告中。2组均连续服药

12周,随访至发病后180 d。

1.5.1 试验组 试验组服用天丹通络胶囊(山东凤凰制药股份有限公司,规格0.4 g/粒,国药准字Z20010029,第1批批号1605209,第2批批号1801210),5粒/次,3次/d,口服。

1.5.2 对照组 对照组同时服用脑栓通胶囊模拟剂与脑栓通胶囊。脑栓通胶囊(广东华南药业集团有限公司,规格0.4g/粒,国药准字Z20040093,第1批批号160307,第2批批号171005),3粒/次,3次/d,口服。脑栓通胶囊模拟剂(山东凤凰制药股份有限公司,规格0.4 g/粒,第1批批号1605221,第2批批号1801211),2粒/次,3次/d,口服。

1.6 疗效评价

1.6.1 主要疗效评价指标 日常生活活动(ADL)能力量表(Barthel指数),①Barthel指数评分≥75分的百分率;②Barthel指数评分实测值和变化值。

1.6.2 次要疗效评价指标 ①NIHSS评分实测值和变化值。②mRS评分≤2分的百分率。③中医证候疗效判定标准采用尼莫地平法计算,证候积分改变=[(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分]×100%。临床痊愈为中医临床症状消失或基本消失,证候积分改变≥95%;显效为中医临床症状明显改善,70%≤证候积分改变<95%;有效为中医临床症状有好转,30%≤证候积分改变<70%;无效为中医临床症状无明显改善,甚或加重,证候积分改变<30%。愈显率=临床痊愈率+显效率,总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。④新发血管性事件患者的比例(包括缺血性卒中和出血性卒中)。中医证候积分评分见表1。

表1 中医证候积分表

Table 1 Traditional Chinese medicine syndrome integral table

中医证候	积分/分		
	0分 轻(2分)	中(4分)	重(6分)
主证 半身不遂	无 肌力Ⅳ~Ⅴ级	Ⅱ~Ⅲ级	0~Ⅰ级
口舌歪斜	无 鼻唇沟浅,伸舌稍偏	患侧口角低垂,伸舌略偏	口舌歪斜明显
言语蹇涩或不语	无 语音不清,能分辨词句或语言欠连贯	语音不清,不能分辨词句或仅能说出词语,不成句	有发声,不能说出语句
	0分 轻(1分)	中(2分)	重(3分)
次证 肢体麻木	无 自觉麻木,触之有感觉	自觉麻木,触之感觉减退	自觉麻木,触之无感觉
头晕目眩	无 偶尔出现	经常出现,尚可忍受	频繁出现,难以忍受
痰多而黏	无 口多黏涎	咯痰或呕吐痰涎	痰多而黏
舌脉 舌象	舌质暗淡,舌苔薄白,舌苔白腻(具体描述,不计分)		
脉象	脉弦滑,脉沉细(具体描述,不计分)		

1.7 安全性评价 记录治疗过程中生命体征(体温、呼吸、心率、血压),实验室检查(血常规、尿常规、便常规+潜血),肝功能[AST,ALT,血清总胆红素(TBIL),碱性磷酸酶(ALP), γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)],肾功能[尿素氮(BUN),Cr],凝血四项[纤维蛋白原(FIB),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT)],空腹血糖,心电图及不良事件,不良反应发生情况。

1.8 统计学方法 数据分析将采用SAS 9.1.3统计分析软件处理。差异性检验标准统一采用 $\alpha=0.05$ 双侧检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。定量资料,给出可统计的例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值及上、下分位数的统计描述;组间比较时,先对数据分布作正态性检验,服从正态分布且方差齐性时,采用方差分析(ANOVA),否则采用Kruskal-Wallis秩和检验;组内治疗前、后比较分析时,若数据服从正态分布时,配对 t 检验或 t 检验(方差不齐时);数据呈非正态分布时,采用符号秩和

(Signed Rank)检验等非参数统计方法。定性(或等级)资料,以各分类的频数及其构成比做描述性统计分析。组间或组内治疗前后比较分析,用 χ^2 检验或CMH检验,比较定性资料或等级资料时,若考虑到中心或其他因素的影响,采用校正中心效应的 χ^2_{CMH} 检验。具体统计实施方案为,可比性分析,FAS数据集分析;疗效评价,FAS,PPS数据集分析;安全性评价,采用SS数据集。

2 结果

2.1 有效性评价

2.1.1 主要疗效指标 FAS治疗前2组患者Barthel指数评分,Barthel指数评分 ≥ 75 分百分率组间差异均无统计学意义,具有可比性。发病后180 d,与本组治疗前比较,2组患者Barthel指数评分,Barthel指数评分 ≥ 75 分百分率均明显升高($P<0.05$);与对照组治疗后比较,试验组患者Barthel指数评分,Barthel指数评分 ≥ 75 分百分率均有所升高,但差异无统计学意义,PPS与FAS结论一致。见表2。

表2 对主要疗效指标的影响

Table 2 Influence on main therapeutic indexes

组别	例数/例	Barthel指数评分($x\pm s$)/分			Barthel指数评分 ≥ 75 分百分率/%	
		基线	发病后180 d	较基线变化	基线	发病后180 d
试验	282	63.97 \pm 19.74	89.36 \pm 14.54 ¹⁾	25.39 \pm 17.22	31.56	89.01 ¹⁾
对照	92	61.58 \pm 19.31	87.99 \pm 17.26 ¹⁾	26.41 \pm 14.90	28.26	84.78 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表3~5同)。

2.1.2 次要疗效指标 研究结果限制,FAS治疗前2组患者NIHSS评分组间差异无统计学意义。发病后180 d,与本组治疗前比较,2组患者NIHSS评分均显著降低($P<0.01$);与对照组治疗后比较,试验组

患者NIHSS评分明显低于对照组($P<0.05$),试验组神经功能缺损评分下降值明显大于对照组($P<0.05$),试验组神经功能缺损疗效优于对照组。见表3。

表3 对NIHSS评分的影响

Table 3 Effect on National Institute Health of Stroke Scale(NIHSS) score

组别	例数	基线				发病后180 d				较基线变化			
		$x\pm s$	M(Q ₃ -Q ₁)	Min	Max	$x\pm s$	M(Q ₃ -Q ₁)	Min	Max	$x\pm s$	M(Q ₃ -Q ₁)	Min	Max
试验	282	8.48 \pm 2.18	8(2)	7	21	2.83 \pm 2.32 ^{2,3)}	2(3)	0	16	-5.65 \pm 2.27 ³⁾	-6(3)	-16	0
对照	92	8.78 \pm 2.94	8(2)	7	19	3.85 \pm 3.01 ²⁾	3(3)	0	14	-4.93 \pm 1.97	-5(2)	-9	2

FAS治疗前2组患者mRS评分 ≤ 2 分百分率差异无统计学意义。发病后180 d,与治疗前比较,2组患者mRS评分 ≤ 2 分百分率均明显升高($P<0.05$);与对照组治疗后比较,试验组患者mRS评分 ≤ 2 分百分率明显升高($P<0.05$)。见表4。

FAS发病后180 d,与对照组比较,试验组愈显

表4 对mRS评分的影响

Table 4 Effect on modified Rankin Scale(mRS) score

组别	例数	mRS评分 ≤ 2 分	
		基线	发病后180 d
试验	282	120(42.55)	256(90.78) ^{1,3)}
对照	92	37(40.22)	77(83.70) ¹⁾

率为49.29%,高于对照组35.87%($P < 0.05$);2组患者总有效率差异无统计学意义。见表5。

表5 对中医证候积分临床疗效的影响(FAS)

Table 5 Influence on clinical curative effect of traditional Chinese medicine syndrome integral

组别	例数/例	痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	愈显率%	总有效率%
试验	282	26(9.22%)	113(40.07%)	118(41.84%)	25(8.87%)	49.29% ³⁾	91.13%
对照	92	3(3.26%)	30(32.61%)	52(56.52%)	7(7.61%)	35.87%	92.39%

研究期间,试验组未出现新发血管事件;对照组发生1例,发生率1.09%。与对照组比较,新发血管事件比例差异无统计学意义。

2.2 安全性评价 SS试验组发生共11例次不良事件,发生率为3.62%;其中3例为不良反应,发生率为1.06%;无严重不良事件发生。对照组6例受试者发生共6例次不良事件,发生率为6.45%;其中2例发生2例次严重不良事件,严重不良事件发生率2.15%;其中3例为不良反应,发生率3.23%,包含1例严重不良反应,严重不良反应发生率1.07%。2组比较无统计学差异。见表6。

表6 不良事件发生情况(SS)

Table 6 Occurrence of adverse events(SS)

组别	不良事件名称	例次	严重程度	与试验产品关系	退出试验
对照	腹泻	1	轻	肯定无关	否
	颈部淋巴结疼痛肿大	1	中	可能无关	否
	脑血栓形成	1	重	可能无关	是
	高脂血症	1	轻	可能有关	否
	消化道出血	1	中	可能有关	是
	眼底出血	1	轻	可能有关	否
试验	失眠	1	中	肯定无关	否
	上呼吸道感染	3	轻	肯定无关	否
	尿路感染	1	轻	可能有关	否
	头昏	1	轻	肯定无关	否
	上腹部不适	1	轻	可能有关	否
	癫痫发作	1	轻	肯定无关	否
	肝功能异常	1	中	可能无关	否
	腰部皮疹	1	轻	可能有关	否
	腹胀	1	轻	可能无关	否

3 讨论

脑梗死是脑部动脉狭窄或闭塞导致脑组织缺血、缺氧损伤,从而出现相应区域神经功能缺损的疾病。临床分为急性期、恢复期和后遗症期,其中恢复期是指发病日起,病程在2周到6个月内^[18]。随着疾病病程的进展,中风证候也在演变。中风恢

复期治当扶正祛邪,标本兼治,宜益气扶正,活血化瘀,辅以熄风化痰。天丹通络胶囊中黄芪健脾补中,升阳举陷,益卫固表;川芎、丹参、牛膝活血祛瘀;牛膝“走而能补,性善下行”,引上逆之血下行而治气血逆行于上之中风,川芎、牛膝二药配伍,通上达下,调和升降,使阴阳调和,升降有序。豨莶草祛风除湿,通痹利关节;天麻息风止痉,平抑肝阳,祛风通络;槐花凉血止血,清肝泻,与天麻配伍,辅以石菖蒲、人工牛黄,凉血平肝熄风,开窍醒神水蛭功能破血逐瘀,为中风治疗中常用虫类药,虫类药与补虚、活血、化痰、清热四类药配伍使用最能够加大活血化瘀、化痰通络之力^[19]。以上10味药,功能活血通络,熄风化痰,扶正不留邪,祛瘀不伤正。

现代药理研究证实,黄芪主要成分槲皮素、山奈酚、异鼠李素、黄芪甲苷,黄芪甲苷^[20]能促进血管生成及抑制血小板活性进而改善脑血流量,同时抑制脑部缺血组织细胞的凋亡及炎症反应等减轻神经功能的损伤,而达到治疗缺血性脑卒中的疗效。现代学者对川芎嗪的研究主要集中在缺血再灌注损伤等领域,阿魏酸的药理作用研究以阿尔茨海默病、细胞凋亡、氧化应激等为主^[21]。赵帅等^[22]基于网络药理学研究阐明豨莶草主要通过抗血栓、促进血管新生、保护神经元、抗炎和调节血压血脂等对缺血性脑卒中发挥重要的治疗作用。许鑫等^[23]通过线栓法建立短暂性局部脑缺血/再灌注大鼠模型,研究天麻素治疗缺血性脑卒中神经元死亡的作用机制研究发现,天麻素可通过促进抗凋亡蛋白表达和抑制天冬氨酸半胱氨酸水解酶(Caspase)介导的神经元死亡,从而改善缺血性脑卒中。石菖蒲为常用芳香开窍中药,主要含有挥发油类、黄酮类、醌类、生物碱类、三萜皂苷类、苯丙素类、有机酸类、氨基酸类及糖类化学成分,现代药理研究证实石菖蒲具有镇静、抗抑郁、抗痴呆、保护心肌细胞、健胃、抗氧化、镇咳平喘、抑菌抗炎、抗疲劳等多种作用,常作为主要组成药物出现于治疗中枢神经系统疾病的古代经典名方中,在心血管系统也具有良好的

药理学活性^[24]。水蛭功能破血逐瘀,主要成分为水蛭素,现代药理研究证实水蛭具有抗凝作用,且与阿托伐他汀联用,能调节血管内皮活性物质分泌、抑制炎症反应和减少细胞黏附有关,起到保护血管内皮的作用^[25]。

本研究采用随机、双盲、阳性药平行对照,以脑栓通胶囊为对照。通过对实际入组的389例受试者试验数据统计分析提示,天丹通络胶囊治疗脑梗死恢复期(中风中经络·风痰瘀血痹阻络证),改善日常生活能力的疗效与脑栓通胶囊无显著差异,但改善神经功能缺损、促进神经功能恢复及中医证候疗效优于脑栓通胶囊;试验期间新发血管事件比例及不良事件发生率差异无统计学意义,且天丹通络胶囊组无严重不良事件及严重不良反应发生。综上,以脑栓通胶囊为对照,天丹通络胶囊治疗脑梗死恢复期(中风中经络风痰瘀血痹阻络证)是有效且安全的。

[参考文献]

[1] 邓冬,周爽,叶苗青,等. 中药复方治疗糖尿病合并脑梗死机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(13):214-223.

[2] 《中国脑卒中防治报告2019》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5):272-281.

[3] 朱慧渊,苗琦,王江,等. 丹参、红花有效组分配伍对缺血性脑卒中大鼠脑组织致炎因子的作用机制[J]. 中国脑血管病杂志, 2020,26(21):77-83.

[4] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018,38(2):136-144.

[5] 陈炜,胡跃强,吴林,等. “三焦次第疗法”治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15):110-115.

[6] 张丹丹,富苏,马雪颜,等. 真实世界中通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证的疗效与安全性评价[J]. 中医杂志, 2020, 61(1):42-47.

[7] 李朝健,喻锦成,王小桥,等. 化痰丸辅助治疗对气虚血瘀证急性期脑梗死神经功能恢复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16):131-136.

[8] 杨仁义,周德生,傅馨莹,等. 基于STAT3/miRNA反馈环路探讨中医药促脑梗死后血管新生的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20):221-228.

[9] 喻腾云,吴艳华,孙寒静,等. 缺血性脑卒中中医病因病机的层次关系[J]. 吉林中医药, 2016, 36(4):328-331.

[10] 国家药监局,国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23)[2021-03-10]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm

[11] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药品种保护指导原则的通知[EB/OL]. (2009-02-03)[2021-03-10]. http://www.gov.cn/bumenfuwu/2016-11/30/content_5140315.htm

[12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[13] 国家食品药品监督管理局. 中药新药治疗中风临床研究技术指导原则[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015.

[14] 冯梅. 赫尔辛基宣言[J]. 中国临床药理学杂志, 1986(1):13,55-56.

[15] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(修改草案)[EB/OL]. (2014-02-20)[2021-03-10]. http://www.gov.cn/gzdt/2014-02/20/content_2616014.htm.

[16] 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[J]. 中华神经杂志, 2015, 48(4):246-257.

[17] 国家中医药管理局医改司. 22个专业95个病种中医诊疗方案[M]. 北京:中国中医药出版社, 2011:256.

[18] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2):136-145.

[19] 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.

[20] 戚明珠,张妮雪,苏晓慧,等. 黄芪甲苷治疗缺血性脑卒中的网络药理学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3):163-170.

[21] 张晓娟,张燕丽,左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6):128-133.

[22] 赵帅,吴东,雪陈茜等. 基于网络药理学的豨莶草治疗缺血性脑卒中作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13):2727-2735.

[23] 许鑫,周欣,楚世峰,等. 天麻素治疗缺血性脑卒中导致神经元死亡的作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11):1581-1587

[24] 钟苗,雷艳,李尹,等. 宽体金钱蛭与菲牛蛭不同炮制品体内抗凝活性研究[J]. 中药材, 2020, (6):1353-1356.

[25] 成颖,杨静,饶莉,等. 水蛭素联合阿托伐他汀对急性心肌梗死大鼠血管内皮功能的影响[J]. 吉林大学学报, 2021, 47(1):139-144.

[责任编辑 王鑫]