

银丹心脑血管软胶囊治疗脑梗死恢复期瘀血阻络证的随机对照研究

吴智兵¹ 赵性泉² 陈银环¹ 黄坚红³ 刘振华⁴ 江小萍⁵ 柯玲玲⁶ 宋颖民⁷ 王领娣⁸

摘要 目的 评价银丹心脑血管软胶囊治疗脑梗死恢复期瘀血阻络证的有效性与安全性。**方法** 采用按中心分层的随机化方法,将 118 例脑梗死恢复期患者分为银丹心脑血管软胶囊组(试验组)和脑心通胶囊组(对照组),每组 59 例,疗程均为 12 周。观察两组日常生活能力量表巴氏指数(Bathel-Index, BI)、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)分级、中医证候疗效及血脂的变化。**结果** 治疗第 12 周后与对照组比较,试验组日常生活能力 BI 指数 ≥ 75 分的患者比例升高(分别为 80.7%、62.5%, $P < 0.05$);与本组治疗前比较,两组治疗后第 4、8 及 12 周 NIHSS 评分均降低($P < 0.05$),治疗第 12 周后,试验组神经功能缺损程度 NIHSS 评分降低 ≥ 5 分的患者比例高于对照组(分别为 80.7%、57.14%, $P < 0.05$);中医证候总有效率试验组优于对照组(分别为 89.47%、71.43%, $P < 0.05$);两组治疗第 12 周残障程度 mRS ≤ 1 、mRS ≤ 2 的患者比例及两组治疗前后血脂比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 银丹心脑血管软胶囊用于脑梗死恢复期,在提高日常生活活动能力、减轻患者神经功能缺损和改善中医证候总有效率方面有一定的疗效。

关键词 银丹心脑血管软胶囊;脑梗死;恢复期;瘀血阻络证;随机对照研究

Efficacy of Yindan Xinnaotong Soft Capsule on Cerebral Infarction Reconvalescents of Static Blood Blocking Collaterals Syndrome: a Randomized Controlled Study WU Zhi-bing¹, ZHAO Xing-quan², CHEN Yin-huan¹, HUANG Jian-hong³, LIU Zhen-hua⁴, JIANG Xiao-ping⁵, KE Ling-ling⁶, SONG Ying-min⁷, and WANG Ling-di⁸ 1 Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405), China; 2 Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing (100050), China; 3 Department of Neurology, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese medicine, Guangzhou (510130), China; 4 Department of Neurology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangdong (510282), China; 5 Department of Internal Medicine, Qingyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong (511500), China; 6 Department of Encephalopathy, Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi (545001), China; 7 Department of Encephalopathy, Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan (462000), China; 8 Guangzhou Boji Medical Biotechnological Co. Ltd, Guangzhou (510635), China

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Yindan Xinnaotong Soft Capsule (YXSC) on cerebral infarction (CI) reconvalescents of static blood blocking collaterals syndrome (SBBCS). **Methods** Totally 118 CI reconvalescents of SBBCS were randomly assigned to the test group (treated by YXSC) and the control group [treated by Naixintong Capsule (NC)], 59 in each group. The therapeutic course for all was 12 weeks. Changes of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index (BI), modified Rankin Scale (mRS), Chinese medical syndrome scores, and serum lipid in-

作者单位:1. 广州中医药大学第一附属医院脑病科(广州 510405);2. 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(北京 100050);3. 广东省广州市中医医院神经内科(广州 510130);4. 南方医科大学珠江医院神经内科(广州 510282);5. 广东省清远市中医医院内科(广东 511500);6. 广西省柳州市中医院脑病科(广西 545001);7. 河南省漯河市中医院脑病科(河南 462000);8. 广州博济医药生物技术股份有限公司(广州 510635)

通讯作者:王领娣, Tel: 020-38742360, E-mail: boji999@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.11.1310

lices were observed in the two groups. Results Compared with the control group, the patient proportion of improving activities of daily life by more than or equal to 75 score was elevated (80.7% vs 62.5%; $P < 0.05$). Compared with before treatment in the same group, the NIHSS score decreased at post-treatment 4, 8, and 12 weeks in the two groups ($P < 0.05$). The patient proportion of dropped NIHSS score by more than or equal to 5 score was lowered (80.7% vs 57.14%), and the total effective rate of improving Chinese medical syndromes was superior in the test group after 12-week treatment (89.47% vs 71.43%, all $P < 0.05$). After 12-week treatment there was no statistical difference in the patient proportion of lowering mRS lower than or equal to 2 or blood lipids between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion YXSC showed certain effect in improving activities of daily life, attenuating the neurological impairment, and elevating the total effective rate of improving Chinese medical syndromes in CI patients in the recovery stage.

KEYWORDS Yindan Xinnaotong Soft Capsule; brain infarction; convalescence; static blood blocking collaterals syndrome; randomized controlled study

脑梗死又称缺血性脑卒中,属中医学“中风病”的范畴,具有发病率高、致残率高、病死率高和复发率高的特点,是中老年人致死和致残的主要疾病之一。古代医家将其列为“风、痲、皴、膈”四大难证之首,活血化癥法是治疗的根本大法。银丹心脑通软胶囊选用银杏叶、丹参、三七、灯盏细辛、绞股蓝、大蒜、山楂、天然冰片等组成,该药在治疗脑梗死、冠心病、高脂血症等多个治疗领域广泛应用。本研究观察银丹心脑通软胶囊治疗脑梗死恢复期患者的有效性和安全性。

资料与方法

1 诊断标准 脑梗死诊断标准参照《中国脑血管病防治指南》^[1],脑梗死分型采用牛津郡社区卒中研究分型(Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP)标准^[1]。

2 中医诊断及辨证分型标准 中风病诊断标准参照《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[2],中经络诊断标准参照《中风病中医诊断、疗效评定标准》^[3],瘀血阻络证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]。

3 纳入标准 (1)符合脑梗死诊断标准、中医诊断及辨证分型标准,(2)年龄 40 ~ 75 岁;(3)病程在发病后 15 ~ 90 天的恢复期患者;(4)OCSP 分型为完全前循环梗死(total anterior circulation infarct, TACI)或部分前循环梗死(partial anterior circula-

tion infarct, PACI);(5)美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分为 7 ~ 22 分;(6)签署知情同意书,此研究方案通过各个医院医学伦理委员会审批。

4 排除标准 (1)合并严重肝、肾、造血及代谢系统疾病者(ALT 、 $AST \geq$ 正常值上限的 1.5 倍, $Cr >$ 正常值上限);(2)妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划者;(3)过敏体质及对本药成分过敏者;(4)正在参加其他临床试验或参加过其他药物临床试验结束 $\leq$ 3 个月者。

5 脱落标准 (1)自行中途换药或加用非规定范围内联合用药,特别是合用对试验药物影响较大的药物,影响有效性和安全性判断。(2)出现过敏反应或严重不良事件;(3)受试者发生其他并发症和特殊生理变化不宜继续接受试验;(4)受试者自行退出。

6 一般资料 118 例为 2011 年 10 月 - 2012 年 7 月在首都医科大学附属北京天坛医院、广州中医药大学第一附属医院、南方医科大学珠江医院、广东省广州市中医医院、广东省清远市中医院、河南漯河市中医院及广西柳州市中医院就治的患者。采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照临床试验设计,分为试验组和对照组,每组 59 例。脱落后试验组 57 例纳入分析,对照组 56 例纳入分析。两组患者性别、年龄、BMI、临床分型及病程方面比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	临床 分型	病程[例(%)]		
						15 ~ 30 天	31 ~ 60 天	61 ~ 90 天
试验	57	38/19	62.491 $\pm$ 10.339	24.032 $\pm$ 2.120	16/41	37(64.91)	13(22.81)	7(12.28)
对照	56	38/18	62.518 $\pm$ 8.989	24.450 $\pm$ 2.289	15/41	37(66.07)	15(26.79)	4(7.14)

注:临床分型为完全前循环梗死/部分前循环梗死

7 给药方法 试验组给予银丹心脑血管软胶囊(由银杏叶、丹参、三七、灯盏细辛、绞股蓝、大蒜、山楂、天然冰片等组成,规格:0.4g/粒,贵州百灵企业集团制药股份有限公司生产,批号:20110922),1次3粒,1天3次口服;同时服用脑心通胶囊模拟剂,1次3粒,1天3次口服。对照组给予脑心通胶囊(由黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花等组成,规格:0.4g/粒,陕西步长制药有限公司生产,生产批号:20111001),1次3粒,1天3次口服;同时服用银丹心脑血管软胶囊模拟剂,1次3粒,1天3次口服。所有模拟剂均由贵州百灵企业集团制药股份有限公司提供,两组治疗疗程均为12周。试验过程中,两组均使用了抗感染、降压、降糖及抗血小板药物,未使用其他影响疗效评价的药物。

8 观察指标与方法

8.1 巴氏指数(Bathel-index, BI) 参照文献[5]。BI指数总分为100分,比较两组治疗前、治疗第4、8、12周BI ≥ 75 分的患者比例。

8.2 NIHSS评分 参照文献[6]。比较两组治疗前、治疗第4、8、12周NIHSS评分变化情况及两组治疗第12周后NIHSS评分下降值 ≥ 5 的患者比例。

8.3 改良Rankin量表 参照文献[7]。mRS量表共分0~5级,评价患者脑卒中后的功能恢复情况, ≤ 1 级为无残障, ≤ 2 级为无明显残障, > 2 级为明显残障。比较两组治疗前后mRS分级情况及两组治疗第12周无残障和无明显残障的患者比例。

8.4 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中瘀血阻络证中医证候分级量化标准进行中医证候积分评价,根据中医证候积分下降率评价中医证候疗效,共分4级:痊愈 $\geq 95\%$;显效:70%~94%;有效:30%~69%;无效: $< 30\%$ 。比较两组治疗第12周后中医证候疗效的痊愈率及总有效率。

8.5 血脂 检验使用罗氏T800分析仪,采用酶比色法。

9 统计学方法 应用SAS 9.1.3统计分析软件。计量资料采用 t 检验或Wilcoxon秩和检验,组间比较采用 t 检验或秩和检验。计数(或等级)资料采用 χ^2 检验或CMH检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 试验组有2例失访脱落,纳入57例;对照组有3例失访脱落,纳入56例。

2 两组治疗前后BI ≥ 75 分的患者比例比较(表2) 两组治疗前、治疗第4、8周BI ≥ 75 分的患者比例差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗第12周,试验组BI ≥ 75 分的患者比例高于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后BI ≥ 75 分的患者比例比较 [% (例)]

组别	例数	时间	BI ≥ 75 分
试验	57	治疗前	28.07(16)
		治疗第4周	36.84(21)
		治疗第8周	61.40(35)
		治疗第12周	80.70(46)*
对照	56	治疗前	33.93(19)
		治疗第4周	41.07(23)
		治疗第8周	53.57(30)
		治疗第12周	62.50(35)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组治疗前后NIHSS评分(表3)及治疗第12周后NIHSS评分下降值 ≥ 5 分的患者比例比较与本组治疗前比较,治疗后两组第4、8及12周NIHSS评分均降低($P < 0.05$)。两组治疗第4、8、12周后NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第12周后,NIHSS评分降低 ≥ 5 分的患者比例,试验组80.70%(46例)高于对照组57.14%(32例),差异有统计学意义($P = 0.007$)。

表3 两组治疗前后NIHSS评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NIHSS评分
试验	57	治疗前	10.368 $\pm$ 2.616
		治疗第4周	7.825 $\pm$ 2.707*
		治疗第8周	6.263 $\pm$ 4.573*
		治疗第12周	4.351 $\pm$ 4.715*
对照	56	治疗前	9.982 $\pm$ 2.590
		治疗第4周	8.143 $\pm$ 2.844*
		治疗第8周	6.446 $\pm$ 3.179*
		治疗第12周	5.018 $\pm$ 3.333*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

4 两组治疗前后mRS分级及治疗第12周无残障和无明显残障的患者比例比较(表4、5) 与本组治疗前比较,治疗后两组mRS分级差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第12周后,两组无残障与无明显残障的患者比例差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 两组治疗第12周后中医证候疗效比较(表6) 治疗第12周后,两组中医证候疗效比较,试验组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

6 两组治疗前后血脂比较(表7) 两组治疗前后TC、TG、LDL-C及HDL-C值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后 mRS 分级比较 [例(%)]

组别	时间	例数	mRS 分级					
			0	1	2	3	4	5
试验	治疗前	57	—	1(1.75)	9(15.79)	27(47.37)	17(29.82)	3(5.26)
	治疗第 12 周	55	1(1.82)	22(40.00)	14(25.45)	14(25.45)	3(5.45)	1(1.82)
对照	治疗前	56	—	0(0.00)	9(16.07)	24(42.86)	22(39.29)	1(1.79)
	治疗第 12 周	55	0(0.00)	16(29.09)	12(21.82)	21(38.18)	5(9.09)	1(1.82)

注:治疗第 12 周,试验组和对照组分别有 2 例和 1 例 mRS 分级数据缺失

表 5 两组治疗 12 周无残障(mRS≤1)及无明显残障(mRS≤2)的患者比例 [% (例)]

组别	例数	无残障(mRS≤1)	无明显残障(mRS≤2)
试验	55	41.82(23)	67.27(37)
对照	55	29.09(16)	50.91(28)

表 6 两组治疗第 12 周后中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验	57	0(0.00)	17(29.82)	34(59.65)	6(10.53)	51(89.47)*
对照	56	1(1.79)	4(7.14)	35(62.50)	16(28.57)	40(71.43)

注:与对照组比较,*P<0.05

7 不良反应 试验过程中,出现 3 例一过性转氨酶轻度升高,其中试验组 2 例,对照组 1 例,均无临床症状,未经治疗自行恢复正常。两组血、尿常规、肾功能及心电图等实验室指标均未出现有临床意义的异常变化,也未见恶心、腹痛、腹泻等不良反应。

讨 论

脑梗死是神经内科的常见病与多发病,具有病死率高、致残率高、复发率高和医疗费用高的特点。尽管近年来脑梗死的救治率明显升高,但其致残率仍高达 62.6%~70.0%^[8,9],尤其是脑梗死后所致的偏瘫、偏身感觉障碍及失语等神经功能障碍,严重影响患者的生活质量。因此,除了对脑梗死患者急性期进行积极的救治外,对恢复期的患者积极干预,尽量减少致残率,提高患者的生活质量也是脑梗死研究的重点之一。

银丹心脑通软胶囊源于苗族治疗心脑血管病的经典验方,融合中医学理论后改良精制而成。药理研究

显示:银杏叶可增加脑血流量,保护脑微血管平滑肌细胞、减轻脑损伤^[10];灯盏细辛具有保护神经元、防治细胞毒性、调节血管内皮功能、缓解脑血管痉挛、改善微循环等作用^[11-13]。丹参具有改善脑循环及缺血再灌注损伤的作用^[14];三七的主要活性成分三七总皂苷具有抗脑缺血再灌注损伤、抑制脑神经细胞凋亡及减轻脑出血后继发的脑水肿的作用^[15];绞股蓝可以诱导神经元细胞生长,抑制神经元凋亡,抗细胞脂质过氧化,改善脑循环和脑认知功能,从而保护神经系统^[16];大蒜具有降压、降脂、抗菌等作用,同时具有清除自由基、抑制钙超载、扩张血管及改善血液流变学等作用,其脂溶性使其可以通过血脑屏障,在防治脑缺血及缺血再灌注方面具有优势^[17];山楂可减轻细胞膜的损伤程度,降低细胞膜通透性,减轻脑缺血所造成的损伤,改善脑功能^[18];天然冰片既有镇静抗惊厥和醒脑作用又有保护脑组织的作用^[19]。由此可见,银丹心脑通软胶囊对于治疗脑梗死具有充分的药理学基础。

本研究采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照的临床试验设计,参考目前最新的脑梗死相关诊疗指南,在既往银丹心脑通软胶囊研究基础上,进一步优化临床治疗及疗效评价方法。本试验以 BI 指数≥75 分、mRS≤1 及 NIHSS 减分≥5 的患者比例为疗效评价指标,全面地评价药物对恢复期患者活动及功能水平的影响。另外,脑心通胶囊是已在临床广泛应用的治心脑血管病疾病的药物,一项脑心通胶囊治疗脑梗死的疗效及安全性的 Meta 分析^[20]结果显示:脑心通胶囊组临床疗效有效率比对照组高 22%,治疗后神经功能缺损评分明显低于对照组,因此本试验选择了脑心通胶囊做为阳性对照药,以评价银丹心脑通软胶囊

表 7 两组治疗前后血脂结果比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
试验	治疗前	57	4.479±1.154	1.690±1.151	2.454±1.021	1.272±0.413
	治疗第 12 周	51	4.382±0.969	1.336±0.553	2.503±1.020	1.385±0.328
对照	治疗前	56	4.637±1.108	1.738±0.943	2.764±0.904	1.272±0.413
	治疗第 12 周	52	4.707±1.002	1.905±2.829	2.751±0.963	1.371±0.335

注:治疗第 12 周,试验组和对照组分别有 6 例和 4 例血脂 4 项数据缺失

的有效性和安全性。方案依据药物特点设计,入选人群诊断明确、用药规范、疗效评价全面,符合中医治疗脑梗死的临床实际;同时试验实施过程,建立了严格监查及稽查制度,确保了试验数据的客观性。

本试验结果提示银丹心脑通软胶囊有可能改善患者的中医证候、促进神经功能恢复、提高生活能力、改善生活质量,同时对血脂有一定的调节作用。众所周知,脑梗死后使用抗血小板药物阿司匹林可以降低再发的风险,后续观察药物对脑梗死再发情况的影响时,将以阿司匹林作为对照进一步研究。本试验是一个小样本的探索性研究,将作为后续研究的基础,同时丰富了银丹心脑通软胶囊的循证医学研究,以期进一步发掘药物的特色。期望在后续大样本的研究中进一步得到证实。

参 考 文 献

- [1] 饶明俐主编. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:46-49.
- [2] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56.
- [3] 中华全国中医学会内科学会. 中风病中医诊断、疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1986, 1(2): 56.
- [4] 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:32-36.
- [5] 张明园, Elena Yu, 何燕玲. 日常生活能力量表问卷与应用说明[J]. 上海精神医学, 1995, (增刊): 5-6.
- [6] 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科学杂志, 1996, 29(6): 382.
- [7] 聂志余, 王少石, 黄东雅主编. 神经科临床备忘录[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:附录 F.
- [8] WHO. Stroke-1989. Recommendations on stroke pre-

vention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders[J]. Stroke, 1989, 20(10): 1407-1431.

- [9] 何晓华, 王舒. 脑卒中后肢体痉挛状态的康复治疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2004, 3(6): 374-375.
- [10] 黄璞, 刘力强, 韩勇, 等. 银杏叶提取物对中枢神经系统药理作用的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(6): 553-554.
- [11] 管青山, 狄晴, 张颖冬, 等. 磁共振波谱分析灯盏细辛对实验性缺血再灌注脑损伤的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(25): 5264-5265.
- [12] 詹三华, 宋玉丽, 季燕, 等. 灯盏细辛对急性脑梗死患者血浆内皮素及肿瘤坏死因子的影响及意义[J]. 广东医学, 2006, 27(1): 120-121.
- [13] 吴育彬, 吴映华, 庄伟端, 等. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血管内皮功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 6-8.
- [14] 罗彩莲. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 中国当代医药, 2012, 19(12): 11-12.
- [15] 唐娇, 黄俊明, 张印红. 三七的药理活性及毒理学研究进展[J]. 毒理学杂志, 2012, 26(3): 228-231.
- [16] 祁敏芳, 陈远寿. 绞股蓝神经保护作用的研究进展[J]. 遵义医学院学报, 2011, 34(6): 644-646.
- [17] 任丽丽, 李清君, 李文斌, 等. 大蒜素抑制脑缺血-再灌注诱导的海马神经元凋亡及其机制初探[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(10): 2022-2026.
- [18] 卓斌, 谭泳怡. 山楂的药理作用研究[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(3): 18-19.
- [19] 魏楚蓉, 伍赶球. 冰片的药理作用及其机制研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(5): 447-451.
- [20] 孙雷焕, 张超, 颜虹, 等. 脑心通治疗脑梗死的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 10(10): 1182-1186.

(收稿:2013-07-15 修回:2014-02-28)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅