

· 专家共识 ·

脑心通胶囊临床应用中国专家共识

《脑心通胶囊临床应用中国专家共识》编写组

1 背景 脑心通胶囊源出清代王清任经典名方补阳还五汤,基于赵步长教授提出的“脑心同治”理念,在该名方基础上增加了活血化瘀通络药物,由黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花、醋乳香、醋没药、鸡血藤、牛膝、桂枝、桑枝、地龙、全蝎、水蛭共 16 种中药组成。方中重用黄芪益气为君药,通经活络药水蛭、地龙、全蝎为臣药;活血化瘀药当归、川芎、丹参、赤芍、乳香、没药、红花、桃仁为佐药,鸡血藤、桂枝、桑枝、牛膝为使药。全方标本兼治、益气活血、化瘀通络,以期起到脑心同治的功用。

脑心通胶囊先后获得药品生产批件(1993)、《国家基本用药目录》品种(2012 版)、国家中药保护品种证书(2014),并被收录于《中国药典》(2015 版)。临床应用 20 余年来,累计超过 1 亿人次服用,公开发表临床及基础研究学术论文千余篇,积累了一定的研究数据和应用经验。为使临床医师能够更充分了解和合理使用脑心通胶囊,中国中西医结合学会脑心同治专业委员会、中国医师协会中西医结合医师分会脑心同治专家委员会组织有关专家编写了“脑心通胶囊临床应用中国专家共识”。

2 脑心通胶囊的主要成分及药代动力学研究 通过 HPLC-MS/MS 方法,证实脑心通胶囊中 11 种主要成分(芍药苷、 β 蜕皮甾醇、苦杏仁苷、桑皮苷 A、咖啡酸、阿魏酸、丹酚酸 B、黄芪甲苷、芒柄花黄素、隐丹参酮、丹参酮 II A)经大鼠口服给药后,其中阿魏酸、芒柄花黄素、隐丹参酮、丹参酮 II A 和咖啡酸能够入血,给药大鼠正常剂量脑心通后,咖啡酸的 T_{max} 值为 $(0.18 \pm 0.03)h$, $T_{1/2}$ 值为 $(0.83 \pm 0.33)h$,阿魏酸的 T_{max} 值为 $(0.17 \pm 0.00)h$, $T_{1/2}$ 值为 $(0.20 \pm 0.19)h$,芒柄花黄素的 T_{max} 值为 $(0.49 \pm 0.33)h$, $T_{1/2}$ 值为 $(2.96 \pm 5.61)h$,隐丹参酮的 T_{max} 值为 $(0.54 \pm 0.40)h$, $T_{1/2}$ 值为 $(2.93 \pm 3.89)h$,丹参酮 II A 的 T_{max} 值为 $(0.54 \pm 0.29)h$, $T_{1/2}$ 值为 $(11.4 \pm 15.8)h$ 。

3 脑心通胶囊的药效学研究

3.1 改善血液流变性和凝血功能 脑心通胶囊对肾上腺素致大鼠“血瘀”模型的全血高切/低切黏度、血浆黏度、还原黏度、血小板黏附率均有显著降低作

用;可明显抑制血管内壁损伤所引起的血栓形成,并有一定的量效关系;可明显抑制三磷酸腺苷诱导的大鼠血小板聚集,并能够明显延长小鼠的凝血时间^[1]。已有动物实验^[2]、细胞实验^[3,4]、人体试验^[5]和小样本 RCT^[6,7]研究结果提示:氯吡格雷联用步长脑心通胶囊治疗可通过改善 CYP2C19 酶活性、平衡机体内环境的稳定,提高氯吡格雷抑制血小板聚集。

3.2 抗心肌缺血及缺血/再灌注损伤 脑心通胶囊可以显著改善结扎犬冠状动脉左前降支制造的急性心肌缺血模型心肌缺血程度和心肌缺血范围,降低血清乳酸脱氢酶和肌酸激酶(creatine kinase, CK)活性,缩小心肌梗死范围^[8],并可以通过抑制 NLRP3 炎性小体减轻结扎小鼠心脏左前降支然后释放造成的心肌缺血再灌注损伤^[9]。

3.3 抗动脉粥样硬化 脑心通胶囊可显著延缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化病变进程,并能够增加病灶区的平滑肌细胞/胶原含量,减少斑块内埋藏纤维帽、钙化及巨噬细胞的累积,其机制可能与增加动脉平滑肌 22 α mRNA 表达,抑制主动脉基质金属蛋白酶-2、肿瘤坏死因子- α 的 mRNA 表达有关^[10]。同时,脑心通胶囊能够减少凝集素氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)的基因及蛋白表达^[11],下调单核细胞趋化因子 1 mRNA 的基因表达水平,从而阻止巨噬细胞进入内膜,减少泡沫细胞的形成^[12],提示脑心通胶囊对动脉粥样硬化的发生发展可起到一定的预防和治疗作用。

3.4 抗心肌纤维化 脑心通胶囊可抑制心肌成纤维细胞的增殖和胶原的合成,促进胶原蛋白降解,从而抑制自发性高血压大鼠心肌纤维化,改善高血压所致的心肌重塑^[13]。脑心通胶囊还能显著增加 H9C2 心肌细胞的活性,提高 PPAP α 蛋白水平,抑制心肌细胞的凋亡和自噬,从而发挥抗心肌纤维化作用^[14]。

3.5 抗脑缺血/再灌注损伤 在体实验证明,脑心通胶囊可改善大鼠氨基酸、脂质、神经传导物质、能量代谢,缩小神经缺损及脑梗塞面积,提示脑心通胶囊对脑缺血具有治疗作用,其机制可能与干扰谷氨酰胺和脂质的代谢有关^[15]。脑心通胶囊还可减少大鼠脑缺血/再灌注损伤模型脑含水量,增强血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,从而发挥脑保护作用,其机制可能与下调 LOX-1,

磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2 和核因子- κ B 的表达有关^[16,17]。另有实验表明脑心通胶囊可明显抑制脑缺血再灌注引起的 Na^+ - K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} -ATP 酶和 Mg^{2+} -ATP 酶活性降低,减轻脑组织的脂质过氧化反应,从而抑制脑水肿形成^[18]。

3.6 改善学习记忆功能 实验表明,脑心通胶囊可减轻缺血对海马 CA1 区锥体细胞的损伤,改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力,效果优于喜得镇^[19]。另有研究发现脑心通胶囊能显著增强血管性痴呆模型大鼠海马组织 VEGF 的表达,抑制内皮细胞的凋亡,减轻内皮的受损及功能的紊乱,促进血管新生,从而减轻大脑的缺血性损伤^[20]。

4 脑心通胶囊的临床研究

4.1 治疗心血管疾病的临床研究

4.1.1 冠心病心绞痛 一项纳入 35 篇 RCT, 包含 3 384 例冠心病心绞痛患者的 Meta 分析显示:脑心通胶囊治疗组的临床综合疗效明显优于对照组,总有效率 $\text{RR} = 1.18$, $95\% \text{CI}: 1.14 \sim 1.22$;心电图疗效明显优于对照组,总有效率 $\text{RR} = 1.27$, $95\% \text{CI}$ 为 $[1.20, 1.34]$;治疗后患者的心绞痛发作情况及血脂指标改善程度均明显优于对照组 ($P < 0.05$)^[21]。有 Meta 分析共纳入 14 项脑心通胶囊联合常规西药对比常规西药治疗不稳定性心绞痛的 RCT, 评价了脑心通胶囊对不稳定性心绞痛患者的临床疗效。结果显示:脑心通胶囊联合常规西药在治疗不稳定性心绞痛临床症状改善 ($\text{OR} = 4.22$, $95\% \text{CI}: 3.09 \sim 5.76$, $P < 0.01$) 及心电图改善 ($\text{OR} = 2.48$, $95\% \text{CI}: 1.97 \sim 3.13$, $P < 0.01$) 方面优于单纯使用西药治疗^[22]。另一项纳入 11 项 RCT 包含 1 384 例不稳定性心绞痛患者的 Meta 分析结果显示,脑心通胶囊联合常规药物治疗不稳定性心绞痛临床症状有效率是单用常规药物治疗的 1.24 倍,并能明显提高患者心电图的改善率^[23]。

4.1.2 心肌梗死二级预防 一项 RCT 探讨了脑心通胶囊对心肌梗死二级预防的临床疗效。494 例急性心肌梗死后 28 天~5 年的患者随机分为两组,其中治疗组 248 例,对照组 246 例。治疗组在常规治疗基础上加用脑心通胶囊,对照组在常规治疗基础上加用阿司匹林肠溶片,随访 18 个月,结果显示脑心通在缓解梗死后心绞痛、改善心电图、缩短左室舒张末径及减少不良反应等方面均具有一定的疗效^[24]。另一项研究将 142 例急性心肌梗死患者随机分为治疗组和对照组,治疗组在常规二级预防基础上加用脑心通胶囊,对照组给予常规二级预防,随访 24 个月。结果显示治疗组在梗死后心绞痛的发生率、心电图改善、血

脂改善、颈动脉内膜-中层厚度减小、平均斑块数、斑块总积分及不良反应方面均优于对照组 ($P < 0.05$)^[25]。

4.2 治疗脑血管疾病的临床研究

4.2.1 脑梗死 一项 RCT 将发病在 72 h 之内脑梗死患者 310 例分为治疗组 (192 例) 和对照组 (118 例)。治疗组在常规治疗基础上加服脑心通胶囊,4 粒/次,每日 3 次,对照组给予常规治疗,疗程 15 天。结果显示治疗组总有效率 (94.27%) 高于对照组 (66.95%, $P < 0.01$)^[26]。一项纳入 58 个的 Meta 分析显示,脑心通胶囊联合常规西药治疗脑梗死的临床疗效有效率比单纯西药治疗提高 22%,且能够显著降低患者神经功能缺损评分和血液流变学指标^[27]。另有 2 项应用脑心通胶囊治疗缺血性中风急性期 RCT 为研究对象的系统评价结果亦表明:脑心通胶囊具有改善缺血性中风急性期患者神经功能缺损的作用,且安全性较高^[28,29]。

4.2.2 短暂性脑缺血发作 一项纳入 18 项 RCT 研究,2 213 例患者的 Meta 分析评价了脑心通胶囊治疗短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的临床疗效和安全性。干预措施:试验组采用单用脑心通胶囊或联合阿司匹林,对照组用阿司匹林,两组均加常规药物治疗。结果显示:脑心通胶囊临床疗效改善明显优于对照组,可抑制血小板凝聚,抗凝血,改善血液流变学特征,降低血黏度,但短期治疗对脑血流动力学的改善并不优于对照组^[30]。另有部分 RCT 显示:在常规治疗基础上加用脑心通胶囊可显著改善 TIA 患者眩晕、头痛、肢体麻木无力等临床症状,明显降低 TIA 的发作频次,增加脑血管血流速度,对于血流减慢型椎动脉及基底动脉的平均峰流速度有明显调整作用^[31-33]。

4.2.3 椎-基底动脉供血不足 一项随机对照研究观察了脑心通胶囊治疗椎-基底动脉供血不足患者的临床疗效,治疗组在常规西药基础上加用脑心通胶囊,结果显示治疗组对眩晕等症状的改善总有效率 91.7%,明显优于西药组 77.5%,治疗前后椎-基底动脉平均血流速度等指标的变化亦有统计学差异,无明显不良反应^[34]。还有研究提示脑心通胶囊能有效扩张椎-基底动脉,增快血流速度,增加血流量,改善血液流变学,且经颅多普勒证实其血流恢复程度与临床症状、体征改善一致^[35,36]。

4.2.4 颈动脉粥样硬化症 一项较大样本量 (204 例) 的 RCT 结果表明,在尼莫地平基础上加用脑心通胶囊治疗颈动脉粥样硬化症,可取得较好疗效,头晕及眩晕症状缓解总有效率达 93.14%,明显优于

单用尼莫地平组,用药 3 个月后测量颈动脉内膜-中层厚度,脑心通组有明显改善,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)^[37]。另有研究证实,脑心通组治疗 6 个月后,IMT、斑块最大厚度(T_{max})、横切面最大面积(S_{max})、斑块个数、斑块体积均较治疗前明显减小($P < 0.05$),认为脑心通胶囊能有效地干预颈动脉粥样硬化斑块中斑块的发生发展,可能对于降低心脑血管疾病事件发生有一定作用^[38]。

5 脑心通胶囊的安全性 急性毒性实验显示,小鼠灌胃给药脑心通胶囊,累积剂量为 42 g/kg,相当于临床用量的 525 倍,仍无法测出半数致死量。长毒试验显示脑心通胶囊对大鼠体重、血常规、心、肝、肾功能等十余项生化指标及心电图均无明显影响,各脏器肉眼及镜下观察均未见中毒性病理改变。

一项 Meta 分析显示:35 篇 RCT 中,有 13 篇文献报道不良反应类型。脑心通胶囊治疗组 1 270 例,发生不良反应 49 例,对照组 1 188 例,发生不良反应 51 例,不良反应发生率 $RR = 2.46$,95% $CI:0.73 \sim 8.31$,差异无统计学意义($Z > 1.44$, $P > 0.10$)^[21]。另一项 Meta 分析共纳入 11 项 RCT,其中 7 项研究显示治疗过程中未发现明显不良反应,4 项研究简要描述了服用药物后的不良反应,包括 4 例患者在服用脑心通胶囊的第 1 周有轻度上腹不适,未经特殊处理,继续用药后可耐受,无其他不良反应,3 例患者用药后自诉上腹部不适,服用雷尼替丁胶囊后症状缓解,治疗后血、尿、便常规及肝肾功能检查未见异常。7 例患者用药后出现胃部不适或胃痛,改为饭后服用后上述不适消失。3 例患者诉上腹部不适,服用雷尼替丁胶囊后症状缓解^[23]。未见脑心通胶囊引起实验室检查指标如 ALT、BUN、Cr 和 CK 等异常的报道。

6 脑心通胶囊的临床应用建议

6.1 应用范围 推荐以下情况应用脑心通胶囊:(1)冠心病稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛;(2)心肌梗死二级预防;(3)短暂性脑缺血发作;(4)脑梗死(包括急性期、恢复期和后遗症期);(5)中风中经络或中风后遗症期伴有半身不遂、肢体麻木、口眼歪斜、舌强语蹇等症状;(6)以上适应症的中医证候均属于气虚血滞、脉络瘀阻证。

6.2 使用方法

6.2.1 常规应用 口服,2~4 粒/次,每日 3 次。

6.2.2 疗程 4 周为 1 个疗程,一般适于多疗程用药。

6.3 注意事项 正在使用双联、三联抗血小板药物治疗的急性冠脉综合征或急性脑梗死患者应用过程中应动态监测相关凝血指标。出血倾向患者、过敏

体质患者、孕妇、哺乳期妇女、月经期妇女不推荐使用。急性酒精中毒、活动性消化道溃疡等慎用;服药后出现胃痛或上腹不适的患者建议饭后服用。少数患者用药过程中出现的轻度胃肠道反应,如胃痛、恶心、食欲减退等,可服用胃黏膜保护剂;个别患者出现皮肤瘙痒、脱皮、丘疹、倦睡、心烦、头闷等不适时,建议停药,并密切观察病情变化,予以积极处理。

顾问:陈可冀、吴宗贵

专家组成员(按姓氏拼音排序):安毅、蔡定芳、陈伯钧、陈慧、陈金水、陈志斌、邓家刚、杜怡峰、高宗良、胡学强、姜丽红、蒋卫红、雷燕、李臣文、李应东、梁春、廖小平、林亚明、刘红旭、刘勤社、刘远新、马琪林、梅元武、邱凯、侍海存、苏薇薇、万海同、王安才、王琳、王瑞萍、王振涛、吴燊荣、吴晓牧、许邦龙、杨文明、张波、章浩军、郑梅生、张艳、周冀英

执笔人:刘龙涛、付长庚

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 卫培峰,张三印,焦晨莉. 脑心通胶囊对大鼠急性“血瘀”证的血液流变性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(8): 463-465.
- [2] Wang H, Zhong WJ, Huang MW, et al. Efficacy of dual antiplatelet therapy combined with Naoxintong capsules following coronary microembolization induced by homologous microthrombi in rats [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(12): 917-924.
- [3] Chen H, Zhang Y, Wu X, et al. *In Vitro* assessment of cytochrome P450 2C19 potential of Naoxintong [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 430262.
- [4] Sun H, Lou XY, Wu XY, et al. Up-regulation of CYP2C19 expression by Buchang Naoxintong via PXR activation in HepG2 cells [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0160285.
- [5] Chen H, Yu G, Sun H, et al. Comparison of adjunctive Naoxintong versus clopidogrel in volunteers with the CYP2C19 *2 gene mutation accompanied with Qi deficiency and blood stasis constitution [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011: 207034.
- [6] Chen H, Wu XY, Wu HX, et al. A randomized controlled trial of adjunctive Bunchang Naoxintong Capsule versus maintenance dose clopidogrel in patients with CYP2C19 *2 polymorphism [J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(12): 894-902.
- [7] 郑约保,张娅,李灿东,等. 脑心通胶囊干预经皮冠状动脉介入术后抗栓治疗 27 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2012, 52(4): 299-303.

- [8] 云璐, 刘俊田, 李西宽, 等. 脑心通胶囊对犬急性心肌梗死的影响[J]. 西北药学杂志, 2004, 19(6): 258 - 260.
- [9] Wang Y, Yan X, Mi S, et al. Naoxintong attenuates ischaemia/reperfusion injury through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(1): 4 - 12.
- [10] Yang X, Sun L, Li Y, et al. Naoxintong inhibits the advanced atherosclerosis and enhances the plaque stability in apolipoprotein E deficient mice[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(3): 203 - 211.
- [11] 董波, 于永慧, 刘忠志, 等. 脑心通对动脉硬化兔血管内皮功能的保护作用探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(4): 328 - 329.
- [12] 董波, 于永慧, 刘忠志, 等. 脑心通对实验性动脉硬化兔血管 MCP-1 基因影响的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(5): 411 - 412.
- [13] 姚洁, 谢筱露, 谢良地, 等. 脑心通对自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(2): 188 - 190.
- [14] Xu H, Jin J, Chen L, et al. Naoxintong/PPAR signaling inhibits H9c2 cell apoptosis and autophagy in response to oxidative stress [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, doi: 10.1155/2016/4370381.
- [15] Liu M, Liu X, Wang H, et al. Metabolomics study on the effects of Buchang Naoxintong capsules for treating cerebral ischemia in rats using UPLC-Q/TOF-MS [J]. J Ethnopharmacol, 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.01.016.
- [16] 张微微, 李远征, 裘林秋, 等. 步长脑心通胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19(2): 118 - 120.
- [17] Xue J, Zhang X, Zhang C, et al. Protective effect of Naoxintong against cerebral ischemia reperfusion injury in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.02.022.
- [18] 陈军, 鲁雅琴, 吕海宏, 等. 脑心通胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(2): 138 - 140.
- [19] 刘石梅, 何明大, 苏南湘, 等. 脑心通胶囊对拟血管性痴呆大鼠行为学及海马细胞形态学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(1): 35 - 36.
- [20] 魏瑞, 何明大, 刘石梅, 等. 步长脑心通对血管性痴呆大鼠学习记忆及血管内皮细胞生长因子作用的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(3): 306 - 309.
- [21] 杨杨, 曾令霞. 脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性荟萃分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 769 - 772.
- [22] 刘建新, 梁昊, 孙翔, 等. 脑心通胶囊治疗不稳定性心绞痛疗效的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(2): 97 - 100.
- [23] 侯江红, 张龙龙, 李军农, 等. 脑心通胶囊辅助治疗不稳定性心绞痛的临床疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(8): 1545 - 1549.
- [24] 那静涛, 汤伯赞, 于晓艳. 步长脑心通对 248 例心肌梗死二级预防的临床观察[J]. 哈尔滨医药, 2011, 31(3): 162 - 163.
- [25] 钟飞, 李伟, 李艳红. 脑心通胶囊对心肌梗死二级预防的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 416 - 418.
- [26] 孙迎男. 脑心通胶囊治疗脑梗死 310 例临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(20): 164 - 165.
- [27] 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, 2012, 10(10): 1182 - 1186.
- [28] 李建可. 对脑心通胶囊治疗缺血性中风急性期随机对照研究的系统评价[J]. 山东医药, 2006, 46(14): 35 - 37.
- [29] 英振昊, 马丽虹, 李可建. 脑心通胶囊治疗缺血性中风急性期临床疗效的系统评价[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(10): 665 - 666.
- [30] 杨柳, 郭毅. 脑心通胶囊治疗短暂性缺血性脑发作的 Meta 分析[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 202 - 206.
- [31] 刘岩, 姚慧. 脑心通胶囊治疗椎基底动脉系统 TIA 的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(10): 1170 - 1171.
- [32] 沈小忠. 脑心通配合西药防治短暂性脑缺血发作 60 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2009, 4(5): 147 - 148.
- [33] 邓绍林, 邹振宇, 李静, 等. 脑心通胶囊治疗老年短暂性脑缺血发作临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(2): 179 - 180.
- [34] 刘斌, 张艳萍. 步长脑心通治疗老年椎基底动脉供血不足的临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(2): 137 - 138.
- [35] 王林青. 脑心通胶囊治疗椎 - 基底动脉供血不足 100 例[J]. 光明中医, 2011, 26(1): 87 - 88.
- [36] 程丽. 脑心通治疗椎 - 基底动脉供血不足 80 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(12): 1123 - 1124.
- [37] 张加力, 靳晓清, 刘毅, 等. 脑心通胶囊对颈动脉粥样硬化症病人临床症状及内膜中层厚度的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(5): 401 - 402.
- [38] 文治勇. 脑心通胶囊对颈动脉粥样硬化斑块影响的临床研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(1): 41 - 42.

(收稿: 2017-05-15 修回: 2017-07-17)

责任编辑: 赵芳芳