

· 临床论著 ·

脑心清片治疗缺血性脑卒中恢复期多中心
随机双盲对照研究黄坚红¹ 才 鼎² 卞金玲³ 滕秀英⁴ 李陈渝⁵ 李克东⁶ 迟晓玲⁷ 杜菊梅⁸ 朱瑞增⁹ 贺维亚¹⁰
姚宝农¹¹ 庄慧魁¹² 王保申¹³ 高学敏¹⁴ 孙媛媛¹⁵ 段珊珊¹⁶ 徐 运¹⁷

摘要 **目的** 观察脑心清片治疗缺血性脑卒中恢复期的有效性及安全性。**方法** 本研究方案在中国临床试验中心注册(No.ChiCTR-TRC-13003968)。筛选 721 例受试者,选择缺血性脑卒中发病 2 周~3 个月瘀血阻络证患者 654 例,采用随机对照方法,使用 SAS 软件区组随机分为试验组、对照组和安慰剂组,各 218 例,在西医常规治疗基础上,分别给予脑心清片+银杏叶片模拟剂(试验组)、脑心清片模拟剂+银杏叶片(对照组)和脑心清片模拟剂+银杏叶片模拟剂(安慰剂组),三组用法用量均为 3 片/次,3 次/日,疗程 12 周。观察美国国立卫生研究院卒中量表 NIHSS 评分、卒中专门生命质量 SSQOL 量表评分、改良 Rankin 评分、日常生活能力 Barthel 指数、中医证候评分及不良反应发生率。**结果** 本研究共纳入分析 654 例,各组均为 218 例。治疗 6 周及 12 周后,试验组在改善 NIHSS 评分、SSQOL 评分、改良 Rankin 量表评分、Barthel 指数方面与对照组疗效相当($P>0.0167$),但均优于安慰剂组($P<0.0167$)。治疗 12 周后试验组中医证候有效率高于对照组、安慰剂组($P<0.0167$);在治疗 6 周及 12 周后对失眠多梦的有效率试验组高于对照组($P<0.0167$);在治疗 12 周后对下肢不遂、上肢不遂、口唇紫暗的有效率试验组高于安慰剂组($P<0.0167$)。治疗 12 周后三组患者凝血四项(PT, APTT, TT, FIB)、血脂四项(TC, TG, LDL-C, HDL-C)、血糖及血液流变学指标疗后差值,组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。不良事件试验组 9 例(4.13%),对照组 3 例(1.38%),安慰剂组 8 例(3.67%, $P=0.2021$),不良反应安慰剂组 1 例,其他两组未发生不良反应。**结论** 脑心清片能改善缺血性脑卒中恢复期患者的神经功能缺损症状,提高患者生活质量和生活能力,降低致残率,改善中医证候,其疗效与银杏叶片相当,且安全性良好。

关键词 脑心清片;缺血性脑卒中;生活质量;中成药

Effect of Naoxinqing Tablet in the Treatment of Convalescent Stroke: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Control Trial HUANG Jian-hong¹, CAI Ding², BIAN Jin-Ling³, TENG Xiu-ying⁴, LI Chen-yu⁵, LI Ke-dong⁶, CHI Xiao-ling⁷, DU Ju-mei⁸, ZHU Rui-zeng⁹, HE Wei-ya¹⁰, YAO Bao-nong¹¹, ZHUANG Hui-kui¹², WANG BAO-shen¹³, GAO Xue-min¹⁴, SUN Yuan-yuan¹⁵, DUAN Shan-shan¹⁶, and XU Yun¹⁷ 1 Department of Neurology, Guangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou (510130); 2 Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining (810007); 3 Acupuncture Department, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193);

作者单位: 1. 广州市中医医院神经内科(广州 510130); 2. 青海省人民医院神经内科(西宁 810007); 3. 天津中医药大学第一附属医院针灸科(天津 300193); 4. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复科(哈尔滨 150001); 5. 重庆市中医院神经内科(重庆 400021); 6. 山西省运城市中心医院中西医结合科(山西 044000); 7. 哈尔滨市中医医院神经内科(哈尔滨 150076); 8. 陕西中医药大学第二附属医院脑病科(陕西 712021); 9. 大庆市中医医院脑病科(黑龙江 163001); 10. 河南大学淮河医院神经内科(河南 475000); 11. 钦州市中医院脑病科(广西 535000); 12. 山东中医药大学第二附属医院神经内科(济南 250001); 13. 漯河市中医医院脑病科(河南 462000); 14. 中国中药协会药物研究评价技术中心(北京 100024); 15. 中国中药协会脑病药物研究专业委员会(北京 100024); 16. 北京康派星医药科技开发有限公司(北京 100024); 17. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科(南京 210008)

通讯作者: 徐运, Tel: 025-83105888, E-mail: xuyun20042001@aliyun.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220328.012

4 Rehabilitation Department, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin (150001); 5 Department of Neurology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing (400021); 6 Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Yuncheng Central Hospital of Shanxi Province, Shanxi (044000); 7 Department of Neurology, Harbin Traditional Chinese Medicine Hospital, Harbin (150076); 8 Department of Encephalopathy, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi (712021); 9 Department of Encephalopathy, Daqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang (163001); 10 Department of Neurology, Huaihe Hospital of Henan University, Henan (475000); 11 Department of Encephalopathy, Qinzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi (535000); 12 Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250001); 13 Department of Encephalopathy, Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan (462000); 14 China Traditional Chinese Medicine Association Drug Research and Evaluation Technology Center, Beijing (100024); 15 China Traditional Chinese Medicine Association Encephalopathy Medicine Research Committee, Beijing (100024); 16 Beijing Kangpaixing Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd, Beijing (100024); 17 Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing (210008)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Naoxinqing Tablet (NXQT) on convalescent ischemic stroke. **Methods** The protocol was registered in Chinese Clinical Trial Registry (No.ChiCTR-TRC-13003968). A total of 721 patients were screened, 654 patients with ischemic stroke for 2 weeks to 3 months were randomly allocated to the trial group (218 cases), control group (218 cases) and placebo group (218 cases) by SAS software. All patients received conventional treatment. Patients in trial group took NXQT+GLTS (Ginkgo leaf Tablets simulant), patients in control group took NXQTS (NXQT simulant) +GLT (Ginkgo leaf Tablets), and patients in placebo group took NXQTS+GLTS. The therapeutic course for all was 12 weeks and the usage and dosage were 3 tablets, 3 times daily. The NIHSS score, SSQOL score, modified Rankin Scale score, Barthel index, Chinese medicine (CM) syndrome score and the incidence of adverse reactions were observed. **Results** A total of 654 cases were included in this study for analysis, with 218 cases in each group. After 6 and 12 weeks of treatment, compared with the control group, the trial group showed a similar effect in improving NIHSS score, SSQOL score, modified Rankin Scale score and Barthel index ($P>0.0167$), but all were superior to the placebo group ($P<0.0167$). After 12 weeks of treatment, the effective rate of CM syndrome in the trial group was higher than that in the control group and the placebo group ($P<0.0167$); After 6 and 12 weeks of treatment, the effective rate of insomnia and dreamful sleep in the trial group was higher than that in control group ($P<0.0167$). For upper and lower limbs failure and dark-purplish lip, after 12 weeks of treatment, the effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the placebo group ($P<0.0167$). After 12 weeks of treatment, there was no statistical difference in levels of coagulation (PT, APTT, TT, and FIB), blood lipids (TC, TG, LDL-C and HDL-C), fasting blood glucose and hemorheology among the three groups ($P>0.05$). Adverse events occurred in 9 cases (4.13%) in the trial group, and 3 cases (1.38%) and 8 cases (3.67%) in the control group and placebo group, respectively ($P=0.2021$). One case of adverse reaction occurred in placebo group, and there were no adverse reactions in the other two groups. **Conclusions** NXQT can improve the symptoms of neurological deficit in patients with ischemic stroke, improve their quality of life and ability, reduce the disability rate and improve CM syndromes. Its curative effect is equivalent to that of Ginkgo biloba, and it showed a good safety profile.

KEYWORDS Naoxinqing Tablet; ischemic stroke; quality of life; Chinese patent medicine

急性脑卒中具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率及并发症多的特点^[1]。目前血管再通治疗是急性缺血性脑卒中最有效的治疗方法,由于严格的时间窗、出血风险,获益人群较少^[2]。5年致残率高达

45%^[3]。加强缺血性脑损伤的脑保护治疗,有利于卒中康复,改善预后及生活质量,降低疾病负担。目前尚缺乏公认有效的缺血性脑卒中神经保护药物^[4]。本研究在既往临床研究的基础上,对脑心清片进行上

市后再评价,旨在探讨在缺血性脑卒中恢复期干预用药,是否能够改善临床症状和体征、提高患者生活质量,现将结果总结如下。

资料与方法

1 诊断标准、分期标准及中医辨证分型标准 急性缺血性脑卒中诊断、分期参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[5],中医瘀血阻络证辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)^[6]。

2 纳入及排除标准

2.1 纳入标准 (1) 符合脑卒中恢复期诊断和中医瘀血阻络证诊断;(2) 发病 2 周~3 个月;(3) 年龄 40~80 岁;(4) 美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[7]评分 5~25 分;(5) 首次发病患者或者复发性中风患者在本次疾病发作前已经完全恢复,改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)^[8]评分为 0~1 分;(6) 患者自愿参加并签署知情同意书。

2.2 排除标准 (1) 既往半年内有脑出血病史;(2) 经检查证实由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病、代谢障碍、风湿性心脏病、冠心病及其他心脏病合并房颤引起脑栓塞者;(3) 合并其他影响肢体活动功能疾病者,如合并跛行、骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风性关节炎等引起的肢体活动功能障碍等可能影响神经或功能检查者;(4) 合并有严重心、肺系统疾病以及慢性肝、肾功能障碍者,其中肝功损害(ALT、AST>正常上限 2 倍),肾功损害(BUN>正常上限 1.2 倍、Cr>正常上限);(5) 妊娠或哺乳期妇女;(6) 法律规定的残疾患者(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾);(7) 已知对本药物成分过敏及过敏体质者;(8) 3 个月内参加其他临床试验的患者。

3 样本量估算方法 参考《药品注册管理办法》^[9]中有关临床试验相关要求,通过文献检索,脑卒中(恢复期)患者治疗后 NIHSS 评分较治疗前平均降低 4.5 分。假定 $\Delta S_{\text{对照}}=3.5$, $\Delta S_{\text{试验}}=4.5$, $\Delta S_{\text{安慰剂组}}=2.0$, 标准差为 3, 双侧 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 在 1:1:1 设计情况下至少各需 187 例,才能检测出患者治疗前后 NIHSS 评分减少之间存在统计学意义上的差异。考虑 20% 的脱落,设定三组各纳入 224 例,总例数为 672 例。

4 随机化与盲法 本研究采用区组随机设计,试验组、对照组和安慰剂组按 1:1:1 的比例,采用 SAS 软件给定相应的随机种子和相关参数生成随机结果。由申办者生产试验药物及试验药物的模拟剂并

进行包装,试验药物和模拟剂及其包装从外观上无法区分从而达到盲法的要求。本次研究为双盲研究,申办者、研究者、受试者、数据分析师及相关研究参与人员在项目实施过程中均在盲态状态下完成相关工作。

5 一般资料 2013 年 7 月—2015 年 7 月于 15 家医院共筛选 721 例受试者,因部分受试者不符合纳排标准或撤回知情同意,最终随机入组 654 例发病 2 周~3 个月的缺血性脑卒中恢复期患者(四川大学华西医院 6 例,南京大学医学院附属鼓楼医院 12 例,广州市中医医院 6 例,陕西中医学院第二附属医院 96 例,山西省运城市中心医院 78 例,河南大学淮河医院 48 例,钦州市中医院 60 例,山东中医药大学第二附属医院 60 例,大庆市中医医院 48 例,哈尔滨市中医医院 54 例,重庆市中医院 60 例,漯河市中医医院 42 例,青海省人民医院 36 例,天津中医药大学第一附属医院 24 例,黑龙江中医药大学附属第二医院 24 例)。采用区组随机、双盲、三臂平行对照、多中心临床试验设计,随机分为试验组、对照组和安慰剂组,每组各 218 例,三组共脱落 10 例,其中试验组脱落 4 例、对照组脱落 2 例,安慰剂组脱落 4 例。三组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本临床研究依据《赫尔辛基宣言》和中国有关临床试验研究规范、法规相关规定,在临床研究开始之前,试验方案获得四川大学华西医院伦理委员会批准[No.2013 年临床试验(上市)审(16)号],并在中国临床试验注册中心进行注册(No.ChiCTR-TRC-13003968)。

6 治疗方法 三组均给予基础西医常规治疗,如拜阿司匹林肠溶片或氯吡格雷。试验组口服脑心清片(含柿叶提取物,每片重 0.41 g,含柿叶提取物 100 mg,为薄膜衣片,除去包衣后显棕黄色至褐色,味苦;广州白云山和记黄埔中药有限公司、生产批号: I2A031)和银杏叶片模拟剂(为薄膜衣片,除去薄膜衣后显浅棕黄色至棕褐色,味微苦;生产批号: 131302);对照组口服银杏叶片(银杏叶提取物,每片含总黄酮醇苷 19.2 mg、萜类内酯 4.8 mg,为薄膜衣片,除去薄膜衣后显浅棕黄色至棕褐色,味微苦;烟台荣昌制药股份有限公司、生产批号: 130103)和脑心清片模拟剂(为薄膜衣片,除去包衣后显棕黄色至褐色,味苦;生产批号: 131301);安慰剂组口服脑心清片模拟剂和银杏叶片模拟剂。各药物或安慰剂均 3 片/次,3 次/日。安慰剂除不含有效成分外,其他与其模拟药物一致。各组疗程均为 12 周。

表 1 一般资料比较

组别	例数	性别 (例, 男 / 女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	首次发病 (例, 是 / 否)	首次发病病程 (天, $\bar{x} \pm s$)
试验	218	127/91	61.31 $\pm$ 9.37	196/22	50.76 $\pm$ 24.25
对照	218	113/105	62.75 $\pm$ 9.70	191/27	49.97 $\pm$ 23.68
安慰剂	218	112/106	61.89 $\pm$ 9.64	195/23	47.65 $\pm$ 24.02
χ^2/F		2.5962*	1.2478 [△]	0.6555*	0.8901 [△]
P 值		0.2731	0.2878	0.7205	0.4112

组别	例数	非首次发病次数 (次, $\bar{x} \pm s$)	NIHSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SSQOL 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	改良 Rankin 量表评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	Barthel 指数 (分, $\bar{x} \pm s$)
试验	218	2.18 $\pm$ 0.59	9.89 $\pm$ 1.74	183.33 $\pm$ 32.76	2.47 $\pm$ 0.62	59.95 $\pm$ 13.25
对照	218	2.19 $\pm$ 0.48	10.12 $\pm$ 2.35	181.40 $\pm$ 36.80	2.51 $\pm$ 0.74	58.44 $\pm$ 15.63
安慰剂	218	2.26 $\pm$ 0.69	9.83 $\pm$ 1.94	177.97 $\pm$ 34.90	2.41 $\pm$ 0.72	58.19 $\pm$ 13.81
F		0.1355 [△]	1.3235 [△]	1.3255 [△]	1.0695 [△]	0.9774 [△]
P 值		0.8735	0.2669	0.2664	0.3438	0.3769

注: * χ^2 , [△]F 值

7 观察指标及方法

7.1 主要结局指标

7.1.1 NIHSS 评分 评价治疗 6、12 周后 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分^[10] 比例。

7.1.2 SSQOL 评分 评价治疗前后卒中专门生存质量量表 (Stroke Specific Quality of Life, SSQOL)^[10] 评分上升值。

7.2 次要结局指标

7.2.1 NIHSS 评分 评价治疗 6、12 周后 NIHSS 评分 ≤ 1 分^[10] 比例。

7.2.2 改良 Rankin 量表评分 评价治疗 6、12 周后改良 Rankin 量表 0~2 分^[10] 比例。

7.2.3 Barthel 指数 评价治疗 6、12 周后日常生活能力 Barthel 指数 (Barthel-Index) ≥ 75 分^[10] 比例。

7.2.4 中医证候积分 评价治疗 6、12 周后中医证候疗效^[11], 主症: (1) 半身不遂; (2) 口舌歪斜; (3) 舌强言謇或不语; (4) 偏身麻木; 次症: (1) 头痛; (2) 头晕; (3) 肢体疼痛; (4) 口唇紫暗; (5) 面色晦暗; (6) 失眠多梦。疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 $\times 100\%$ 。临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 70%~95%; 有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 30%~70%; 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $< 30\%$; 总有效率 (%) = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数。

7.2.5 中医单项症状 评价治疗 6、12 周后中医单项症状, 只统计分析有相关症状的受试者, 疗效指数 (%) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前

总积分 $\times 100\%$; 临床痊愈: 症状消失积分为 0; 显效: 症状明显好转 (单项积分主症减少 4 分、次症减少 2 分); 有效: 症状好转 (单项积分主症减少 2 分、次症减少 1 分); 无效: 症状无变化或加重者。

7.2.6 实验室指标 患者于治疗前、第 12 周后访视当天任意时间于肘部静脉采血, 进行以下指标的测量: (1) 凝血四项: 采血约 1.8 mL, 运用免疫比色法进行测定, 即采即测; (2) 血脂四项、血糖: 采血约 3 mL, 运用酶法进行测定, 即采即测; (3) 血液流变学指标: 采血约 5 mL, 运用锥板法进行测定, 即采即测。收集患者指标的疗后差值 = 疗前值 - 疗后值。

7.3 安全性指标 观察试验过程中出现的不良事件。受试者的生命体征 (体温、静息心率、呼吸、血压等)、血常规、血脂四项、尿常规、便常规、心电图和肝功能、肾功能等。其中不良事件与试验药物关系判定为肯定有关、很可能有关、可能有关、可疑视为药物的不良反应^[12]。以不良反应发生率为主要安全评价指标。

8 统计学方法 所有数据分析采用 SAS 9.2 进行统计分析, 定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计结果进行意向性分析 (intention-to-treat, ITT)。对主要变量缺失值的估计, 采用末次观测值结转法 (last observation carried forward, LOCF)。根据数据分布采用方差分析或者秩和检验进行组间的比较; 定性数据采用例数和百分比进行描述, 采用 χ^2 检验或 Fisher 或秩和检验进行组间比较。三组间比较检验水准为 0.05, $P < 0.05$ 则认为组间差异有统计学意义, 此时需进行组间的两两比较, 组间两两比较采用 Bonferroni 校正 $\alpha' = \alpha/n = 0.05/3 = 0.0167$, 当两两

比较, $P<0.0167$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程(图1) 15家中心共入组654例, 每组各218例。最终进入ITT分析集654例, 其中试验组脱落4例, 包括失访3例(失访时间分别在治疗后第42、66、28天), 因严重不良事件终止1例(终止时间为治疗后第29天, 由于脑梗死住院); 对照组脱落2例(失访时间分别于治疗后第76天和第83天); 安慰剂组脱落4例, 包括失访3例(失访时间分别为治疗后第42、75、54天), 不良事件脱落1例(终止时间为治疗后第8天)。

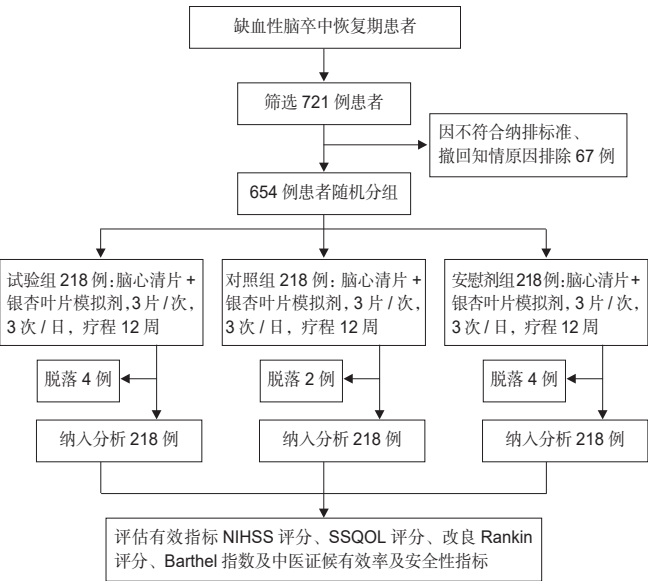


图1 受试者流程图

2 主要结局指标

2.1 3组NIHSS评分下降 ≥ 4 分比例比较(表2) 治疗后3组间比较差异均有统计学意义($P<0.0001$)。治疗6周及12周后, 与安慰剂组比较, 试验组、对照组NIHSS评分下降 ≥ 4 分患者比例均明显升高(6周试验组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=44.2276$, $P<0.0167$; 对照组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=44.3202$, $P<0.0167$; 12周试验组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=85.0374$, $P<0.0167$; 对照组 vs. 安

组别	例数	NIHSS 评分下降≥ 4 分患者比例	
		6 周	12 周
试验	218	115/216 (53.24) *	190/214 (88.79) *
对照	218	116/218 (53.21) *	175/217 (80.65) *
安慰剂	218	48/216 (22.22)	101/214 (47.20)
χ^2		56.5852	103.8036
P 值		<0.0001	<0.0001

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.0167$

慰剂组: $\chi^2=52.3448$, $P<0.0167$); 治疗6周及12周后, 试验组与对照组疗效相当, 差异均无统计学意义(6周试验组 vs. 对照组: $\chi^2=0.0000$, $P=0.9950$; 12周试验组 vs. 对照组: $\chi^2=5.5049$, $P=0.0190$)。

2.2 3组SSQOL量表评分上升值比较(表3) 治疗后3组SSQOL评分均升高, 三组间比较差异均有统计学意义($P<0.0001$)。治疗6、12周后, 与安慰剂组比较, 试验组、对照组SSQOL评分上升值均明显高于安慰剂组(6周: 试验组 $t=4.0198$, $P<0.0167$; 对照组 $t=4.3170$, $P<0.0167$; 12周: 试验组 $t=4.3887$, $P<0.0167$; 对照组 $t=4.3920$, $P<0.0167$); 治疗6周及12周, 试验组与对照组疗效相当, 差异均无统计学意义(6周 $t=-0.2879$, $P=0.7735$; 12周 $t=0.0119$, $P=0.9905$)。

组别	例数	SSQOL 量表评分上升值	
		6 周	12 周
试验	218	10.68 ± 13.40*	21.54 ± 19.50*
对照	218	11.15 ± 16.12*	21.52 ± 21.25*
安慰剂	218	4.02 ± 21.18	11.96 ± 26.45
F		11.6190	12.8351
P 值		<0.0001	<0.0001

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.0167$

3 次要结局指标

3.1 3组NIHSS积分 ≤ 1 分比例比较(表4) 治疗6周后, 三组间比较差异无统计学意义($P=0.5480$)。治疗12周后, 三组间比较差异有统计学意义($\chi^2=41.5083$, $P<0.0001$)。与安慰剂组比较, 试验组、对照组NIHSS ≤ 1 分比例明显升高, 差异均有统计学意义(试验组 vs. 安慰剂组 $\chi^2=40.1780$, $P<0.0167$; 对照组 vs. 安慰剂组 $\chi^2=37.1384$, $P<0.0167$)。试验组与对照组疗效相当, 差异均无统计学差异($\chi^2=0.0981$, $P=0.7541$)。

组别	例数	NIHSS 积分≤1 分比例	
		6 周	12 周
试验	218	3/216 (1.39)	44/214 (20.56) *
对照	218	4/218 (1.83)	42/217 (19.35) *
安慰剂	218	1/216 (0.46)	3/214 (1.40)
χ^2		Fisher	41.5083 [△]
P 值		0.5480	<0.0001

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.0167$; Δ χ^2 值

3.2 三组改良Rankin评分0-2分比例比较(表5) 治疗6周和12周后, 三组间差异有统计学意义($P_{6周}=0.0001$, $P_{12周}=0.0004$)。治疗6周后, 试验

组改良 Rankin 量表评分 0-2 分比例较安慰剂组明显升高 ($\chi^2=17.5704$, $P<0.0167$); 治疗 12 周后, 试验组、对照组较安慰剂组均明显升高 (试验组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=8.3199$, $P=0.0039$; 对照组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=12.1248$, $P=0.0005$); 试验组与对照组疗效相当, 差异均无统计学差异 (6 周: $\chi^2=3.8718$, $P=0.0491$; 12 周: $\chi^2=0.4016$, $P=0.5263$)。

表 5 三组改良 Rankin 评分 0~2 分比例比较 [例 (%)]

组别	例数	改良 Rankin 评分 0~2 分比例	
		6 周	12 周
试验	218	195/216 (90.28) *	199/214 (92.99) *
对照	218	183/218 (83.94)	205/217 (94.47) *
安慰剂	218	162/216 (75.00)	180/214 (84.11)
χ^2		18.1060	15.7408
P 值		0.0001	0.0004

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.0167$

3.3 三组 Barthel 指数 ≥ 75 分比例比较 (表 6) 治疗 6 周和 12 周后, Barthel 指数 ≥ 75 分比例三组间差异均有统计学意义 ($P<0.0001$)。与安慰剂组相比, 治疗 6、12 周后, 试验组、对照组 Barthel 指数 ≥ 75 分比例均明显升高 (6 周试验组 vs. 安慰

表 6 三组 Barthel 指数 ≥ 75 分比例比较 [例 (%)]

组别	例数	Barthel 指数 ≥ 75 分比例	
		6 周	12 周
试验	218	146/216 (67.59) *	195/214 (91.12) *
对照	218	141/218 (64.68) *	187/217 (86.18) *
安慰剂	218	76/216 (35.19)	136/214 (63.55)
χ^2		56.3773	58.5473
P 值		<0.0001	<0.0001

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.0167$

剂组 $\chi^2=45.4054$, $P<0.0167$; 对照组 vs. 安慰剂组 $\chi^2=37.7520$, $P<0.0167$; 12 周试验组 vs. 安慰剂组 $\chi^2=46.4032$, $P<0.0167$; 对照组 vs. 安慰剂组 $\chi^2=29.3665$, $P<0.0167$); 试验组与对照组疗效相当, 差异均无统计学差异 (6 周 $\chi^2=0.4112$, $P=0.5213$; 12 周 $\chi^2=2.6162$, $P=0.1058$)。

3.4 三组中医证候有效率比较 (表 7) 治疗 6 周后, 试验组、对照组和安慰剂组三组间差异无统计学意义 ($P=0.3925$)。治疗 12 周后, 与对照组和安慰剂组比较, 试验组中医证候有效率明显升高 (试验组 vs. 对照组: $\chi^2=6.3449$, $P=0.0118$; 试验组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=18.3374$, $P<0.0001$)。

表 7 三组中医证候有效率比较 [例 (%)]

组别	例数	中医证候有效率	
		6 周	12 周
试验	218	77/216 (35.65)	168/214 (78.50) * Δ
对照	218	82/218 (37.61)	147/217 (67.74)
安慰剂	218	68/216 (31.48)	127/214 (59.35)
χ^2		1.8706	18.3041
P 值		0.3925	<0.0001

注: 与对照组比较, * $P<0.0167$; 与安慰剂组比较, $\Delta P<0.0167$

3.5 三组中医单项症状有效率比较 (表 8) 针对失眠多梦, 治疗 6、12 周后, 与对照组和安慰剂组相比, 试验组有效率明显升高 (6 周试验组 vs. 对照组: $\chi^2=2.7644$, $P=0.0059$, 试验组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=2.8999$, $P=0.0039$; 12 周试验组 vs. 对照组: $\chi^2=3.3283$, $P=0.0009$, 试验组 vs. 安慰剂组: $\chi^2=3.2509$, $P=0.0012$); 针对下肢不遂、上肢不遂、口唇紫暗, 在治疗 12 周后, 试验组单项症状有效率

表 8 三组中医单项症状有效率比较 [% (例 / 总例数)]

组别	时间	下肢不遂	上肢不遂	口唇紫暗	失眠多梦	口舌歪斜
试验	6 周	26.32 (55/209)	20.19 (43/213)	42.86 (54/126)	54.07 (73/135) * Δ	30.51 (54/177)
	12 周	53.11 (111/209) Δ	52.83 (112/212) Δ	76.38 (97/127) Δ	78.79 (104/132) * Δ	54.24 (96/177)
对照	6 周	26.24 (53/202)	25.71 (54/210)	31.1 (43/138)	34.68 (43/124)	28.92 (48/166)
	12 周	47.50 (95/200)	49.52 (104/210)	65.44 (89/136)	58.40 (73/125)	47.88 (79/165)
安慰剂	6 周	24.04 (50/208)	24.40 (51/209)	36.64 (48/131)	34.13 (43/126)	27.49 (47/171)
	12 周	37.98 (79/208)	40.00 (84/210)	51.49 (69/134)	58.91 (76/129)	44.71 (76/170)
组别	时间	舌强言謇或不语	偏身麻木	头痛	头晕	肢体疼痛
试验	6 周	32.43 (36/111)	26.22 (43/164)	29.84 (37/124)	26.51 (44/166)	38.82 (33/85)
	12 周	47.71 (52/109)	58.79 (97/165)	54.10 (46/124)	62.28 (104/167)	65.48 (55/84)
对照	6 周	26.19 (33/126)	33.75 (54/160)	37.10 (39/121)	35.23 (62/176)	34.44 (31/90)
	12 周	42.74 (53/124)	55.00 (88/160)	54.84 (66/122)	62.50 (110/176)	55.56 (50/90)
安慰剂	6 周	22.41 (26/116)	25.66 (39/152)	32.23 (68/124)	36.00 (63/175)	32.18 (28/87)
	12 周	39.52 (49/124)	46.30 (75/162)	55.74 (68/122)	62.57 (112/179)	62.07 (54/87)

注: 与对照组比较, * $P<0.0167$; 与安慰剂组比较, $\Delta P<0.0167$

均明显升高 ($P<0.0167$)。三组间口舌歪斜、舌强言蹇或不语、偏身麻木、头痛、头晕、肢体疼痛症状比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 实验室检查指标疗效 治疗 12 周后三组患者凝血四项、血脂四项、血糖及血液流变学指标疗效差值, 组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 安全性分析 本次临床试验中不良事件共计 20 例, 严重程度均属于轻、中度, 均已缓解。其中试验组 9 例(谷氨酰转肽酶升高 2 例, 尿常规异常 4 例, 肌酐异常 1 例, 风寒感冒 1 例, 脑梗塞 1 例); 对照组 3 例(咳嗽头晕 1 例, 晕症 1 例, 睡眠障碍 1 例); 安慰剂组 8 例(谷氨酰转肽酶升高 2 例、总胆固醇升高 1 例、尿常规异常 3 例、头脑不清 1 例、头晕 1 例)。试验组、对照组和安慰剂组不良事件的发生率分别为 4.13%、1.38% 和 3.67%, 三组差异无统计学意义 ($P=0.2021$)。安慰剂组发生 1 例不良反应, 表现为头晕, 心悸, 自觉头脑不清, 时有眼花。试验组和对照组不良反应的发生率均为 0, 三组比较, 差异无统计学意义 ($P=1.0000$)。试验组发生严重不良事件 1 例, 脑梗死住院, 停药后症状消失, 研究者判断与研究药品无关。

讨 论

中医学认为脑卒中属于“中风”范畴, 病因病机不外乎“气、火、痰、风、血、虚”, 病程日久, 气虚血瘀, 脉络痹阻, 经脉失养, 肢体偏枯。中医脑病科临床治疗急性期或恢复期均以活血通络为主^[13]。也有研究表明中风病各时点, 无论急性期还是恢复期, 气虚证患者较非气虚证患者 NIHSS 评分更高, 即神经功能缺损程度更重。提示气虚证对中风病神经功能缺损程度有一定影响, 为中风病急性期临床医生积极采取扶助正气治疗提供了一定的数据支持^[14]。当然还要基于病证结合研究模式和缺血性中风研究现状综合考量其治法^[15]。一项涉及全国 48 家综合医院的横断面调查显示, 约有 1/3 缺血性脑卒中患者出院时采用中成药治疗^[16]。近年来中医药被广泛应用治疗脑卒中恢复期, 并取得了肯定的治疗效果。研究显示中成药治疗缺血性脑卒中恢复期患者可发挥改善神经、运动功能的显著效果^[17]。陈红霞等^[18]运用中西医结合康复方案治疗脑卒中后偏瘫的患者, 能显著提高患者的运动功能和日常生活活动能力, 改善患者的生活质量, 其效果优于单一治疗方法。万海同等^[19]运用养阴益气活血方治疗气阴两虚, 瘀血阻络证缺血性中风可显著改善缺血性中风症状, 并对全血黏度

比、血浆黏度比、红细胞压积、血脂异常代谢等指标有显著改善作用。

本次研究药物脑心清片主要成分为柿叶黄酮, 动物实验提示脑心清对大鼠大动脉阻塞导致的局灶性缺血再灌注损伤和谷氨酸诱导的海马神经元损伤有明显的保护作用^[20]。机制研究表明脑心清能够通过改善氧化还原失衡和抑制凋亡, 保护 NG108-15 细胞免受 H_2O_2 的攻击, 表现其在中风证候防治中潜在应用的机制^[21, 22], 柿叶黄酮能通过抗氧化机制保护 PC12 细胞免受 GOSD 诱导的损伤, 表明其可能存在神经保护的作用^[23], 在脑缺血再灌注损伤及其他神经退行性疾病的防治中具有潜在的应用价值。

本研究采用三臂平行对照试验设计, 选取同样是植物提取物、已在治疗脑卒中临床应用广泛的银杏叶片作为阳性对照药, 同时与安慰剂进行比较。在注册方案中是 14 家医院, 由于项目实施过程中入组较为困难, 故新增至 15 家医院。本研究在西医常规治疗基础上, 使用脑心清片治疗 12 周后, NIHSS 评分明显降低, NIHSS 评分下降 ≥ 4 分比例达 88.79%, 与银杏叶片组疗效相当, 优于安慰剂组, 有研究结果表明脑卒中急性期血管内取栓后 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分比例为 45%~52%^[24, 25], 表明中药在恢复期干预有临床价值, 该结果可能与其具有神经保护等多方面作用有关; 脑心清片组治疗 12 周后 SSQOL 评分上升达 20.91 分, 既往文献报道在 20~50 分^[26-28], 表明本次试验结果与以往研究基本一致。改良 Rankin 评分 0~2 分比例、Barthel 指数 ≥ 75 分比例脑心清片组高于安慰剂组, 与银杏叶片组疗效相当; 改善中医证候有效率以及单项症状半身不遂、失眠多梦、口唇紫暗, 脑心清片组优于安慰剂组, 且缓解失眠多梦症状优于银杏叶片组。中医证候评分中半身不遂、口舌歪斜等症状与 NIHSS 评分、改良 Rankin 评分有一定相关性, 三个量表研究结论一致。此外, 采取实验室检查客观指标(凝血四项、血脂四项、血糖及血液流变学)进行疗效探索, 结果显示三组组间比较差异无统计学意义, 可能与本研究联合西医常规治疗如拜阿司匹林肠溶片或氯吡格雷, 以及合并使用降脂药、降糖药等有关, 导致三组患者这些指标治疗后较治疗前变化不明显。

本研究存在一定的局限性: 首先, 基于试验药品效期及项目进度安排, 本研究纳入 654 例患者, 未完成样本量估算的 672 例, 但 654 例的脱落率未超过 20%^[29], 且研究结束后根据主要结局指标重新检验把握度, 试验组和对照组相对于安慰剂组的把握度均 >

99 %; 其次, 疗效相关的实验室检查指标未采取中心实验室进行统一检测, 可能对结果产生一定影响。最后, 本研究未观察远期疗效比如复发率等。因此, 今后需要开展更大规模的临床试验考察长期效果, 进一步深入进行作用机制研究。

综上所述, 西医常规治疗联合使用脑心清片 12 周能改善缺血性脑卒中恢复期患者的神经功能缺损, 提高生活质量和生活能力, 降低致残率, 且安全性较好。

利益冲突: 本项目是在中国中药协会脑病药物研究专业委员会统一管理, 组织开展, 不存在利益冲突。

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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682.
- [2] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中学组, 中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 (2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (6): 351-359.
- [3] Yang Y, Shi YZ, Zhang N, et al. The disability rate of 5-year post-stroke and its correlation factors: a national survey in China[J]. PLoS One, 2016, 11 (11): e0165341.
- [4] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129 (3): e28-e292.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2010, 2 (4): 50-59, 69.
- [6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.
- [7] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. Physiother, 2014, 60 (1): 61.
- [8] Mc Arthur K, Fan Y, Pei Z, et al. Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014, 14 (1): 101-111.
- [9] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>. 2020-03-30.
- [10] 国家药品监督管理局. 中药新药治疗中风临床研究技术指导原则 [EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>. 2015-11-03.
- [11] 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 [J]. 北京中医药大学学报 (中医临床版), 1996, 19 (1): 55-56.
- [12] 广东省药学会. 药物临床试验安全评价·广东共识 (2020 年版) [EB/OL]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/uploads/file1/20200801/5f2496667c928.pdf>. 2020-08-01.
- [13] 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.
- [14] 辛喜艳, 马斌, 高颖, 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.
- [15] 惠小珊, 袁书章, 张金生, 等. 基于量表等级化法对缺血性中风证候要素及治法的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41 (3): 338-342.
- [16] 袁晶, 朱以诚, 姚明, 等. 急性卒中患者中药服用情况横断面调查 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 284-287.
- [17] 封健. 脉血康胶囊联合脑苷肌肽注射液对缺血性脑卒中恢复期患者神经功能影响 [J]. 临床研究, 2020, 28 (3): 107-109.
- [18] 陈红霞, 杨志敬, 郭友华, 等. 中西医结合康复方案对脑卒中后偏瘫患者运动功能、日常生活活动能力和生活质量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (4): 395-398.
- [19] 万海同, 别晓东, 姚政, 等. 养阴益气活血方治疗气阴两虚证、瘀血阻络证缺血性中风疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (3): 281-286.
- [20] Bei W, Peng W, Zang L, et al. Neuroprotective effects of a standardized extract of diospyros kaki Leaves on MCAO transient focal cerebral ischemic rats and cultured neurons injured by glutamate or hypoxia[J]. Planta Med, 2007, 73 (7): 636-643.
- [21] Bei W J, Peng W, Ma Y, et al. NaoXinQing, an anti-stroke herbal medicine, reduces hydrogen peroxide-induced injury in NG108-15 cells[J]. Neurosci Lett, 2004, 363 (3): 262-265.
- [22] Bei W, Peng W, Ma Y, et al. Flavonoids from the leaves of Diospyros kaki reduce hydrogen peroxide-induced injury of NG108-15 cells[J]. Life Sci, 2005, 76 (17): 1975-1988.

- [23] Forouzanfar F, Torabi S, Askari V R, et al. Protective effect of diospyros kaki against glucose-oxygen-serum deprivation-induced PC12 cells injury[J]. Adv Pharmacol Sci, 2016, (2016): 1-5.
- [24] Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, et al. Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events[J]. J Vasc Surg, 2011, 53(3): 622-627.
- [25] De Campos A, Carvalho A, Rodrigues M, et al. Ultra-early improvement after endovascular thrombectomy and long-term outcome in anterior circulation acute ischemic stroke[J]. J Neurol Sci (2019). DOI: 10.1016/j.jns.2020.116665.
- [26] 陈红霞, 裴晋云, 潘锐焕, 等. 七十味珍珠丸治疗 63 例脑卒中恢复期患者临床疗效研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2968-2970.
- [27] 郭家奎, 孙熙罡, 吴迪, 等. 脑血栓片治疗中风病恢复期瘀血阻络证临床疗效观察 [J]. 天津中医药, 2018, 35(4): 255-258.
- [28] 姚德祎, 陈星, 卢云. 中风醒脑液对缺血性脑中风早期神经功能恢复的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 104-109.
- [29] 刘丹, 周吉银. 临床科研项目样本量的要求 [J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(6): 716-718, 723.
- (收稿: 2020-11-27 在线: 2022-06-06)
责任编辑: 赵芳芳

沉痛悼念本刊编委辛育龄教授

中国共产党的优秀党员、“七一勋章”获得者、新中国胸外科事业的开拓者和奠基人、中日友好医院首任院长辛育龄教授于 2022 年 6 月 7 日在北京逝世, 享年 101 岁。

辛育龄同志 1921 年 2 月出生于河北高阳, 1939 年 7 月加入中国共产党, 1948 年任中国医科大学附属医院院长, 1982 年任中日友好医院首任院长, 主持建院工作。

辛育龄同志是医学领域的卓越开拓者。他是我国胸外科的奠基人。公派留学期间, 他师从原苏联著名胸外科专家、科学院院士包古士教授, 掌握了当时国内尚属空白的胸外科技术。在结核病研究所工作期间, 创新出双腔插管麻醉下施行肺切除手术。1958 年获原卫生部技术革新奖, 并在国内推广。他是我国针刺麻醉的创始人。1970 年首次将该技术运用在胸外科, 用 1 根针进行针刺麻醉开胸手术。此后用此法做过 1 400 多例肺切除手术。他开辟了我国肺移植的先河。1979 年他开展了国内第一例人体肺移植手术, 为国内开展肺移植手术提供了宝贵的经验。他是电化学疗法的发明者。他创造性地将电化学疗法应用于治疗肿瘤, 并不断完善技术操作规程, 使其适应症得以扩大, 在肿瘤治疗中取得重大突破, 被批准全国推广, 尤其在治疗巨大危重的海绵状血管瘤上获得突破性成果。辛育龄在医学领域不断开拓创新, 先后完成了国家级、省部级科研项目 30 多项, 发表医学论文 130 多篇, 编写专著 10 余部, 获国家级科技成果奖 8 次, 北京市科技成果奖 5 次。

辛育龄同志是管理改革的出色领头人。在结核病研究所工作期间, 在他的大力倡导和科学建议下, 北京市政府批准结核病研究所改为北京结核病胸部肿瘤研究所, 继而成为北京市胸科医院。这一成功经验在全国多地相继推开, 对开展我国外科治疗胸部肿瘤发挥了极大的推动作用。改革开放后, 他勇挑重担, 圆满完成中日友好医院筹建工作, 为国内医院建设改革发展提供了经验。

(摘录自中日友好医院官方网站 <https://www.zryhy.com.cn/zryh/c100020/yyxw.shtml>)