

脑塞通丸治疗中风恢复期有效性和安全性的临床研究

张洁玉¹, 李振宇^{1,2}, 邹伟¹, 时国臣¹, 刘丹¹

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学中医学博士后科研流动站)

[摘要] **目的** 评价脑塞通丸治疗中风恢复期(中经络, 气虚血瘀证)安全性和有效性。**方法** 采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性平行对照、多中心试验设计方法。将符合中风恢复期(中经络, 气虚血瘀证)诊断标准的受试者按 3:1 比例随机分为试验组和对照组, 试验组服用脑塞通丸, 对照组服用偏瘫复原丸, 疗程为 8 周。以美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、中医证候积分为主要指标, 以日常生活活动能力量表(Barthel)指数评分、中医证候单项疗效为次要指标, 并对其安全性进行评价。**结果** 与基线比较试验组和对照组治疗 8 周后 NIHSS 评分均降低, Barthel 指数评分均升高, 组内比较差异均有统计学意义; 治疗 8 周后相对基线 NIHSS 评分变化值, 组间比较差异有统计学意义, 试验组优于对照组; 治疗 8 周后相对基线 Barthel 指数评分变化值, 组间比较差异无统计学意义。中医证候疗效两组比较, 差异均有统计学意义, 试验组总有效率为 87.42%, 对照组总有效率为 73.58%, 试验组优于对照组。试验组与对照组的不良事件发生率组间差异无统计学意义, 两组均无严重不良事件发生。**结论** 脑塞通丸治疗中风恢复期(中经络, 气虚血瘀证)疗效确切, 安全性好。

[关键词] 卒中; 恢复期; 中草药; 治疗结果

中图分类号: R743.3 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.017

Clinical research of effectiveness and safety of naosaitong wan in treating ischemic stroke during recovery phase

Zhang Jieyu*, Li Zhenyu, Zou Wei, Shi Guochen, Liu Dan (* The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Corresponding author: Li Zhenyu, Email: zhenyulihappy@163.com

[Abstract] **Objective** To assess the effectiveness and safety of *NaoSaiTong Wan* in treating apoplexy involving the channels and collaterals of ischemic stroke during recovery phase of blood stasis. **Method** This clinical trial adopts the design procedures which included stratified-block randomized, double-blind and double-modeling, masculine parallel comparison and multiple centers. The patients who have been made a definite diagnosis of apoplexy involving the channels and collaterals of ischemic stroke in recovery phase of blood stasis due to deficient qi were divided into treatment and control groups with the proportion of 3:1. The patients of treatment group take *NaoSaiTong Wan* and the patients of control group take *PianTanFuYuan Wan*, the course of treatment was 8 weeks. The primary effective indexes include the scores of NIHSS and TCM symptoms. The Secondary effective indexes include the score of Barthel exponent. The safety assess is also performed. **Results** Compared with the baseline, the scores of NIHSS of the two groups decreased while the scores of Barthel exponent increased after treatment, the results were significantly different. Compared with the control group, the change score of NIHSS in treatment group was significantly different. The change score of Barthel exponent did not show significant difference between the two groups. The efficacy of TCM symptoms was significantly different between the two groups. The total effective rate was 87.42%, the control group was 73.58%, the treatment group was superior to the control group. The difference of the incidence rate of adverse events was not significant, no serious adverse event occurred during the treatment course. **Conclusion** *NaoSaiTong Wan* is an effective and safe drug in treating apoplexy involving the channels and collaterals of ischemic stroke in recovery phase of blood stasis due to deficient qi.

[Key words] Stroke; Convalescence; Drugs; Chinese herbal; Treatment outcome

基金项目: 黑龙江中医药大学优秀青年教师支持计划项目(051282); 黑龙江中医药大学校基金(200902)

作者简介: 张洁玉, 副主任医师, Email: harbin2013@aliyun.com

通信作者: 李振宇, 副主任药师, Email: zhenyulihappy@163.com

脑塞通丸由红参、地龙、水蛭、列当、黄芩、茯苓、川芎等 21 味组成,具有活血化瘀,通经活络,益气养阴。此药临床应用于中风恢复期(中经络,气虚血瘀证),即脑缺血、脑出血后遗症、肢体偏瘫、手足麻木、语言障碍等症。现根据国家食品药品监督管理局要求在中药品种保护期内,进一步确定脑塞通丸有效性和安全性,开展临床研究,申办方为吉林特研药业有限公司。本研究于 2012 年 3 月至 2012 年 9 月,在全国 6 个医院开展的以偏瘫复原丸为阳性对照,评价脑塞通丸治疗中风恢复期(中经络,气虚血瘀证)有效性和安全性的随机、双盲双模拟、多中心临床试验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参加本次临床试验的全部 424 例受试者来源于黑龙江中医药大学附属第一医院、山东中医药大学第二附属医院、锦州市中心医院、鞍山市中医院、廊坊市中医医院、聊城市中医医院共计 6 家研究中心收治的符合下述研究标准的中风恢复期(中经络,气虚血瘀证)患者。

1.2 诊断标准 中医诊断标准参考国家中医药管理局脑病急症科研协作组起草制订的《中风病诊断疗效评定标准》^[1],西医诊断标准参照中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[2]。

1.3 纳入病例标准 符合中医中风诊断标准的患者;中医辨证为气虚血瘀证的患者;符合动脉硬化性脑梗死恢复期的患者;7 分 $\leq$ 美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分 $\leq$ 22 分的轻、中度患者;年龄 40~75 岁患者;知情同意,自愿受试,获得知情同意过程符合药品临床试验管理规范(GCP)规定。

1.4 排除病例标准 短暂性脑缺血发作、腔隙性脑梗死、脑梗死后脑出血及蛛网膜下腔出血的患者;经检查证实由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病等所引起的偏瘫,风湿性心脏病、冠心病及其他心脏病合并心房颤动所引起的脑栓塞者;合并肝、肾、造血及代谢系统严重疾病者;有出血倾向、近 3 个月内发生过严重出血者;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);怀疑或确有酒精、药物滥用病史;妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女;过敏体质或对本药过敏、对阿司匹林过敏或不耐受者;4 周内使用过已知对主要脏器有损害的药物者;正在参加其他临床试验或参加过其他药物临床试验结束未超过 3

个月者。

1.5 脱落病例标准 出现严重不良事件者,根据医生判断应该停止该病例临床试验者;病程中病情加重,或试验中出现了其他影响试验观察的病症,根据医生判断应该停止临床试验者;临床试验方案实施中发生了重要偏差,如依从性太差等,难以评价药物效应;受试者不愿意继续进行临床试验。

1.6 试验设计 采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性平行对照、多中心试验设计方法。按 3:1 比例随机分为试验组和对照组。试验组:脑塞通丸,口服,一次 1 袋(5 克/袋),2 次/天,批号为 111020;偏瘫复原丸模拟剂,口服,一次 1 丸(9 克/丸),一天 2 次。对照组:偏瘫复原丸(9 克/丸)^[3-5],口服,一次 1 丸,一天 2 次,批号为 110401;脑塞通丸模拟剂,口服,一次 1 袋(5 克/袋),一日 2 次。以上临床试验用药品均由吉林特研药业有限公司提供。试验观察期间不得使用任何其他的影响中风病疗效评价的药物,不得使用任何能够改善神经功能缺损的非药物疗法。

1.7 观察指标 人口学资料:包括年龄、性别、身高、体质量、民族、职业等。影响疗效因素:过敏史、用药史、患病史,合并用药情况。生命体征:心率、心律、血压等(每次随访各检查 1 次)。疗效性指标:主要指标包括 NIHSS 评分、中医证候积分;次要指标包括日常生活活动力量量表(Barthel)指数评分、中医证候单项疗效。实验室检查:血常规、尿常规、便常规、心电图、肝功能、肾功能、凝血 4 项(试验前后各检查 1 次)。依从性观察:能否按时、按量用药;是否自行服其他药物。

1.8 疗效评定标准

1.8.1 主要疗效指标 NIHSS 评分疗效判定标准:以基线值为协变量,对治疗前后的差值及变化率进行协方差分析,同时考虑中心效应的影响。中医证候疗效判定标准:临床痊愈为中医临床症状消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效为中医临床症状明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$;有效为中医临床症状有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$;无效为中医临床症状无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

疗效指数计算公式(尼莫地平法)=[(治疗前积分-治疗后积分) $\div$ 治疗前积分] $\times 100\%$;证候积分和=主症积分和+次症积分和+舌脉积分和。

1.8.2 次要疗效指标 Barthel 指数评分疗效判定

标准:以基线值为协变量,对治疗前后的差值及变化率进行协方差分析,同时考虑中心效应的影响。中医证候单项疗效:中医症候单项评分治疗后与治疗前比较。

1.9 安全性评价标准 以不良事件发生率为主要安全性评价指标;出现的不良反应症状,不良事件类型、程度。

1.10 统计学处理 本试验的疗效评价,同时采用全分析数据集(FAS)分析和符合方案数据集(PPS)分析;对安全性指标的评价,采用安全性数据集(SS)分析。统计分析采用 SAS 9.1.3 软件,分析过程全部程序化。根据资料性质的不同,采用 χ^2 检验、Fisher's 精确概率检验、协方差分析、秩和检验和 t 检验等。等级指标的考虑到中心因素的影响,采用 CMH- χ^2 检验。所有的统计检验均采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例入组和完成情况 本临床研究共入组患者 424 例,其中试验组 318 例,脱落 1 例,剔除 1 例;对照组 106 例,脱落 0 例,剔除 0 例。纳入 FAS 集 424 例,其中试验组 318 例,对照组 106 例;纳入 PPS 集 422 例,其中试验组 316 例,对照组 106 例;纳入 SS 集 424 例,其中试验组 318 例,对照组 106 例。

2.2 可比性分析 试验组与对照组病例的年龄、性别、身高、体质量、病程、治疗史、过敏史和目前患有的疾病及用药,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),基线具有可比性。

2.3 疗效评价

2.3.1 NIHSS 评分 试验组和对照组与基线比较,治疗 8 周后 NIHSS 评分均降低,组内采用配对 t 检验比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),试验组和对照组治疗 8 周后均明显降低 NIHSS 评分。以基线为协变量,并考虑中心作用,两组受试者 NIHSS 评分治疗前后变化值的协方差分析显示两组间治疗结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过协方差模型在调整基线和中心后构建的最小二乘均数显示,试验组治疗 8 周后相对基线 NIHSS 评分下降 4.78 分,

对照组治疗 8 周后相对基线 NIHSS 评分下降 4.18 分,两组下降分值之差(试验组 - 对照组)为 0.60,双侧 95% 可信区间为(0.15 ~ 1.06),可信区间的下限大于 0,试验组优于对照组。FAS 集分析结果见表 1,2。

2.3.2 Barthel 指数评分 试验组和对照组与基线比较治疗 8 周后 Barthel 指数评分均升高,组内采用配对 t 检验,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。以基线为协变量,并考虑中心作用,两组受试者 Barthel 指数评分治疗前后变化值的协方差分析显示两组间治疗差异无统计学意义($P > 0.05$),FAS 集分析结果见表 1,2。

2.3.3 中医证候疗效 中医证候疗效等级(临床痊愈、显效、有效、无效)两组比较均采用秩和检验,组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。试验组的中医证候疗效有效率为 87.42%,对照组有效率为 73.58%,试验组高于对照组,率差为 13.84%,组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。FAS 集分析结果见表 3。

2.4 安全性分析 对安全性评价的数据集包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。临床试验过程中共发生 2 例不良事件,两组均未出现严重不良事件。试验组出现 1 例 1 件不良事件,表现为咳嗽,12 h 后消失,判断与试验药物无关;对照组出现 1 例 1 件不良事件,表现为上呼吸道感染,7 d 后复查消失,判断与试验药物无关。两组不良事件的发生率采用双侧确切概率检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。SS 集分析结果见表 4。

2.5 用药依从性及合并用药分析 两组在试验过程均有使用合并用药,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组与对照组病例依从性均良好,两组病例的依从性组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

中风发病率高、致残率高、病死率高、复发率高,按病情发展可分为三个阶段:急性期、恢复期、后遗症期。除急性期治疗外,恢复期治疗是否得当,对中

表 1 两组受试者治疗 8 周后 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分相对基线的变化分析($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	NIHSS 评分				Barthel 指数评分			
		基线	治疗后 8 周	基线 - 治疗后 8 周	P 值	基线	治疗后 8 周	基线 - 治疗后 8 周	P 值
对照组	106	9.82 $\pm$ 2.47	5.86 $\pm$ 2.50	3.96 $\pm$ 2.73	<0.01	61.93 $\pm$ 17.36	79.06 $\pm$ 15.57	-17.12 $\pm$ 15.84	<0.01
试验组	318	9.88 $\pm$ 2.10	5.31 $\pm$ 2.35	4.58 $\pm$ 2.29	<0.01	63.96 $\pm$ 16.46	80.11 $\pm$ 14.09	-16.15 $\pm$ 14.58	<0.01

表 2 两组受试者 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分治疗前后
(治疗 8 周后 - 基线)变化值的协方差分析

因素	NIHSS 评分变化		Barthel 指数评分变化	
	F 值	P 值	F 值	P 值
治疗	6.04	0.014	0.02	0.884
中心	5.37	<0.01	5.31	<0.01
基线	113.46	<0.01	179.26	<0.01

表 3 两组中医证候疗效等级及有效率比较分析[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	106	1	14	63	28	78
		(0.94)	(13.21)	(59.43)	(26.42)	(73.58)
试验组	318	3	64	211	40	278
		(0.94)	(20.13)	(66.35)	(12.58)	(87.42)
P 值		<0.01				<0.01

注:总有效率 = 临床痊愈率 + 显效率 + 有效率

表 4 两组不良事件分析[例(%)]

组别	例数	无	有
对照组	106	106(100.00)	1(0.94)
试验组	318	317(99.69)	1(0.31)
P 值		>0.05	

风患者日后的生活有着极大的影响^[6]。中药治疗中风具有丰富的理论及实践基础,治疗效果明显^[7-16]。中风依据病位浅深、病情轻重的不同,分中经络和中脏腑。若肝风夹痰、横窜经络、瘀阻血脉、气血不能濡养机体,则见中经络之轻证,证见半身不遂、口眼歪斜、不伴神志障碍。其发病机制属本虚标实,其中气虚血瘀是中风病主要病机之一,气虚为本、血瘀为标。气虚多因年老体弱,真气耗伤;或先天不足,真气亏虚;或饮食不节,损及脾胃等所致;瘀血是中风病重要的致病因素,瘀血凝滞脑脉,阻塞神明之窍,神机失用。因气血亏虚、脉络瘀阻、血脉失养,从而导致言语含混、半身不遂、口眼歪斜、意识障碍等中风症状。依据中风病气虚血瘀之病机特点确立益气活血化瘀之法,脑塞通丸由红参、地龙、水蛭、列当、黄芩、茯苓、川芎等 21 味组成,具有活血化瘀,通经活络,益气养阴之功。

本研究显示:脑塞通丸能有效降低 NIHSS 评分,提高 Barthel 指数评分,改善中医证候各项症状,且研究过程中未发现明显的不良反应,患者的依从性也较好。

参考文献

[1] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1994,17(3):64-66.

[2] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.

[3] 黄泽滋. 中西医结合治疗缺血性脑血管病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,33(5):64.

[4] 赵敏,李红利,李涛,等. 偏瘫复原丸联合针刺及康复训练对社区脑卒中恢复期患者的疗效评价[J]. 新中医,2012,44(7):126-128.

[5] 高洪涛. 补肾益气活血通阳配合针刺治疗中风后遗症 60 例[J]. 光明中医,2012,27(11):2231-2232.

[6] 孙毓,李伟,赵素杰,等. 电针配合高压氧治疗中风偏瘫的临床观察[J]. 中国临床保健杂志,2006,9(5):500-501.

[7] 王婷,闫咏梅,曹影,等. 丹红注射液治疗中风(恢复期)瘀血闭阻证的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):148-151.

[8] 苏莉雅,李应昆,吕斌,等. 脑心通胶囊治疗中风恢复期气虚血瘀证的临床研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(11):1530-1533.

[9] 叶晓勤,谢雁鸣,邹忆怀,等. 脑栓通胶囊对缺血性中风患者随访半年生存质量指标评分变化的影响[J]. 中国中药杂志,2015,40(21):4297-4300.

[10] 孙玉勇. 脑欣康胶囊治疗气虚血瘀痰阻型缺血性中风恢复期 56 例疗效观察[J]. 中外医学研究,2014(35):97-99.

[11] 郑五州,桑亚楠,常学辉. 银杏心脑通胶囊治疗恢复期气虚血瘀证中风[J]. 中国中医药现代远程教育,2012,10(20):6-7.

[12] 袁磊,杨进平,闻瑛,等. 补阳还五汤治疗气虚血瘀型缺血性中风恢复期 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(20):35-37.

[13] 张勇,赵强,杨宏. 补虚温通理筋法治疗中风气虚血瘀型恢复期 50 例[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(12):2667-2669.

[14] 吕昕,杨飞,齐武强. 脑塞通丸治疗中风病恢复期的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(5):551-552.

[15] 申艳方,杜菊梅,王斌,等. 脑塞通丸治疗中风恢复期气虚血瘀兼阴虚证 306 例临床观察[J]. 河北中医,2016,38(4):493-497.

[16] 申艳方,安书芬,杜菊梅. 脑塞通丸治疗卒中病恢复期气虚血瘀兼阴虚证的临床疗效观察[J]. 中西医结合研究,2015,7(2):81-84.

(收稿日期:2017-06-16)