

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.01.010

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

张丹丹¹, 富苏², 马雪颜¹, 林景峰¹, 王一浩¹, 刘甘露¹, 常泽¹,
王育纯¹, 范吉平³, 韩振蕴^{4*}

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院眼科医院; 3. 中国中医药出版社; 4. 北京中医药大学东方医院

摘要 目的 基于真实世界数据评价通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证的有效性和安全性。方法 本研究为多中心、前瞻性、单臂、真实世界Ⅳ期临床研究, 纳入 34 家医院符合西医脑梗死恢复期及中医中风病中经络痰瘀阻络证诊断标准的病例, 予通络化痰胶囊每日 3 次、每次 30 mg 口服, 共治疗 4 周。以美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评定神经功能缺损, 中医证候评分及改良 Rankin 评分量表为疗效评价指标; 以血常规、肝功能、肾功能为安全性评价指标。结果 共纳入受试者 2169 例, 治疗后 NIHSS 综合疗效、中医证候疗效总有效率分别为 84.09%、81.01%; 改良 Rankin 评分治疗前平均 (2.19 ± 0.86) 分, 治疗后平均 (1.55 ± 0.85) 分, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗过程中发生轻度不良反应 13 例。结论 通络化痰胶囊在脑梗死恢复期痰瘀阻络证的治疗中单用或联用其他西医基础治疗对于改善患者神经功能缺损程度、减轻残障及症状均有较好的疗效及安全性。

关键词 脑梗死; 中风; 中经络; 通络化痰胶囊; 痰瘀阻络证; 真实世界研究

脑梗死又称缺血性脑卒中, 是指因脑部供血障碍, 缺血、缺氧所导致的局限性脑组织缺血性坏死或软化^[1]。脑梗死是中国的第一死亡原因^[2], 中国每年有超过 200 万新罹患脑梗死的患者, 是致残率最高的疾病^[3]。脑梗死属中医学“中风”范畴, 中医学对中风病的认识由来已久, 对其病因病机、辨证、治法及方药已有了较为完善的认识, 在临床治疗中亦显示出独特的优势。通络化痰胶囊由熊胆粉、天麻、三七、丹参、天竺黄、大黄 (酒制) 组成, 具有活血通络、化痰熄风的功效, 用于治疗中风病中经络恢复期^[4]。通络化痰胶囊在国家重大科技专项 (“863” 计划) 资助下开展了Ⅱ期、Ⅲ期临床试验, 结果表明其可显著改善患者神经缺损症状及中医证候, 且疗效优于对照药物血栓心脉宁胶囊, 试验期间未发现严重不良反应, 具有良好的疗效和安全性, 是比较有前景的治疗脑梗死的中成药^[5]。本研究旨在关注通络化痰胶囊上市后药品不良反应, 在扩大人群的真实世界中观察通络化

痰胶囊的安全性, 同时进一步评价通络化痰胶囊在真实世界环境中治疗中风病中经络恢复期痰瘀阻络证患者的疗效, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

依据通络化痰胶囊的应用区域分布比例选取符合研究条件的二级甲等以上医院, 包含西医、中医、中西医结合医院 34 家 (中国中医科学院西苑医院、上海交通大学医学院附属第三人民医院、北京中医药大学东直门医院、上海市闵行区中心医院、中国人民解放军第二炮兵总医院、郑州人民医院、山东中医药大学附属医院、河南省人民医院、潍坊医学院附属医院、江苏省中西医结合医院、内蒙古自治区宁城县蒙医中医医院、首都医科大学附属天坛医院、上海市奉贤区中心医院、天津医科大学第一附属医院、上海市浦东新区公利医院、内蒙古自治区赤峰松山中蒙医院、中国人民解放军第二五四医院、复旦大学附属中山医院、中国人民解放军第四六四医院、上海交通大学医学院附属新华医

* 通讯作者: tohazhenyun@sina.com, (010) 64286642

院、河南科技大学第二附属医院、上海市长宁区同仁医院、西安航天总医院、上海市东方医院、上海市中西医结合医院、襄阳市中医院、上海市普陀区中心医院、上海中医药大学附属曙光医院、上海交通大学医学院附属同仁医院、上海市第七人民医院、安徽医科大学第四附属医院、武汉市东西湖区人民医院、青海大学附属医院、陕西航天医院)。病例来源于 2012 年 1 月至 2016 年 12 月 34 家医院纳入的 2169 例使用通络化痰胶囊的脑梗死恢复期住院患者。本试验已通过中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会审查,批准文号为 2013XL045-7。

1.2 诊断标准

脑梗死诊断标准参照《各类脑血管疾病诊断要点》^[9]制定。1) 常于安静状态下发病; 2) 大多数发病时无明显头痛和呕吐; 3) 发病较缓慢,多逐渐进展或呈阶段性进行,多与脑动脉粥样硬化有关; 4) 一般发病后 1~2 天内意识清楚或轻度障碍; 5) 有颈内动脉系统和(或)椎-基底动脉系统症状和体征; 6) CT 或 MRI 检查确诊; 7) 腰椎穿刺脑脊液不应含血。

中风病中经络诊断标准^[9]: 主症: 偏瘫、言语蹇涩或不语、偏身感觉异常、口舌歪斜; 次症: 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。具有主症 2 个以上或 1 个主症、2 个次症,结合起病、诱因、先兆症状和年龄即可确诊; 不具备上述条件,结合影像学检查结果亦可确诊。

中风病痰瘀阻络证诊断标准参照《中风病辨证诊断标准(试行)》^[9]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]制定。主症: 半身不遂,口舌歪斜,舌强语蹇或不语,偏身麻木或感觉减退或消失; 次症: 头晕目眩,痰多而黏,唇甲色暗; 舌脉: 舌质暗,或有瘀点、瘀斑,苔厚腻,脉弦滑或涩。在中风病中经络诊断成立的基础上,兼见以上 2 项主症、2 项次症,并参考舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准; 2) 发病在 2 周~6 个月; 3) 神经功能缺损程度评分(NIHSS 评分)^[9]为 4~22 分; 4) 中医证候分级评分^[9]≥6 分; 5) 受试者或其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 超说明书用药; 2) 近 1 个月内参加过其他干预性临床试验者。

1.5 研究设计

本研究为多中心、前瞻性、单臂、真实世界 IV 期临床研究。凡经纳入、排除标准筛选后合格者均入选试验,一旦患者开始入选,要求必须连续入选,直至完成预先设定的病例数。对研究对象不进行事先分组,记录在真实诊疗环境下服用通络化痰胶囊疗效及安全性情况,直至观察截止日期(2016 年 12 月 30 日),或出现终点事件。服药 4 周后随访 1 次。试验开始前对研究参与人员进行研究方案培训,各分中心参加试验的研究人员熟知药物临床试验质量管理规范要求,使用专用的在线填报系统,进行数据录入和管理。完成的观察表分别由分中心质量控制人员及监查员审核,临床监查员定期进行抽查,以保证在线填报数据与原始数据的一致性。对观察表中存在的逻辑问题、缺项漏项或信息不真实,由监查员填写在线质疑表,各中心研究者进行回复,更正或注明理由。构建电子病例报告表(eCRF)制定数据核查计划。确认建立的数据库正确后,由主要研究者、申办者、统计分析人员对数据进行锁定。锁定后的数据文件不可再做改动。数据锁定之后发现的问题,经确认后可在统计分析程序中进行修正。数据全部锁定后,由数据管理员将其导入指定数据库,交统计人员进行统计分析。

1.6 干预措施

干预措施为通络化痰胶囊(国药准字 Z20100045),由山东沃华医药科技股份有限公司生产。用药方法: 每次 3 粒(10 mg/粒),每日 3 次,口服 4 周。合并用药: 可根据受试者情况使用西药抗血小板聚集药、降压药、降脂药及降糖药; 观察期间使用药物原则上保持不变,活血通络、化痰熄风类中成药停止使用,必要时可根据病情进展做调整,但需完整记录。

1.7 观察指标及方法

1.7.1 疗效性指标 1) 神经功能缺损程度评分,由神经内科医师在治疗前后采用 NIHSS 评分^[9]评定,分值越高提示神经功能缺损程度越高; 2) 中医证候评分由中医内科医师根据中医证候评分量表^[9]评价患者治疗前后中医症状、舌象、脉象; 3) 残疾水平,由神经内科医师在治疗前后采用改良 Rankin 评分量表^[11]评定。

1.7.2 安全性指标 1) 生命体征。由患者所在医院的护理人员测量治疗前后的体温、呼吸、静息心率、心律、血压(休息 10 min 后测定)。2) 实验室检查。由患者所在医院的护理人员及检验科行

血常规、尿常规、大便常规、大便潜血、肝功能、肾功能、凝血功能、心电图检查。3) 不良事件。程度分级标准: 轻度: 患者可忍受, 不影响治疗, 不需要特殊处理, 对患者康复无影响; 中度: 患者难以忍受, 需要撤药或做特殊处理, 对患者康复有直接影响; 重度: 危及患者生命, 致死或致残, 需立即撤药或做紧急处理。详细记录研究开始前已有合并疾病或症状 (除本病以外的症状), 研究开始后出现的任何合并疾病, 应被视为不良事件而记录在不良事件表中。不良事件与观察药物相关性根据国家食品药品监督管理局药品评价中心不良反应/事件报告表评估。服药 4 周后随访 1 次。

1.8 疗效评价标准

NIHSS 综合疗效判定标准^[8]: 1) 基本痊愈: 神经功能缺损程度评分减少率 90% ~ 100%, 病残程度评价为 0 级; 2) 显著进步: 神经功能缺损程度评分减少率 46% ~ 89%, 病残程度评价为 1 ~ 3 级; 3) 进步: 神经功能缺损程度评分减少率 18% ~ 45%; 4) 无变化: 神经功能缺损程度评分减少或增加率 < 18%; 5) 恶化: 神经功能缺损程度评分增加率 ≥ 18%; 6) 死亡。

中医证候疗效判定标准^[7-8]: 1) 临床痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 中医症状评分减少率 ≥ 95%; 2) 显效: 临床症状、体征明显改善, 中医症状评分减少率 ≥ 70% 且 < 95%; 3) 有效: 临床症状、体征均有好转, 中医症状评分减少率 ≥ 30% 且 < 70%; 4) 无效: 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 中医症状评分减少率 < 30%。

1.9 统计学方法

采用 SAS 9.3 统计分析软件进行数据处理。计数资料采用例数和百分数 (%) 进行统计描述; 计量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 如符合正态分布采用参数检验, 如不符合正态分布采用非参数检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2169 例受试者入选基本情况

34 家临床研究中心共纳入 2169 例受试者, 均符合入组条件, 入组符合率为 100%。2169 例受试者完成基线调查, 全部完成随访。受试者的基本资料、前 5 位合并疾病及前 4 位合并用药见表 1。

2.2 2169 例受试者治疗前后神经功能缺损评分比较及 NIHSS 综合疗效

表 2 示, 与治疗前比较, 受试者治疗后 NIHSS 评分平均分下降 (P < 0.01)。治疗后 NIHSS 综合

表 1 2169 例采用通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证受试者基本资料

患者特征	例数 (%)
性别	
男	1545 (71.23)
女	624 (28.77)
年龄 (岁)	
< 45	63 (2.90)
45 ~ 59	1010 (46.57)
≥ 60	1096 (50.53)
文化程度	
文盲	124 (5.72)
小学	711 (32.78)
中学	941 (43.38)
大专及以上	161 (7.42)
不详	232 (10.70)
合并疾病	
高血压病	466 (21.48)
糖尿病	170 (7.84)
冠心病	73 (3.37)
高脂血症	28 (1.29)
慢性支气管炎	11 (0.51)
合并用药	
降压药	394 (18.17)
降脂药	285 (13.14)
抗血小板聚集药	317 (14.62)
降糖药	154 (7.10)

疗效为: 基本痊愈 12 例 (0.55%), 显著进步 1193 例 (55.00%), 进步 619 例 (28.54%), 无变化 339 例 (15.63%), 恶化 6 例 (0.28%), 死亡 0 例, 总有效率为 84.09%。

表 2 2169 例采用通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证受试者治疗前后改良 NIHSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前 (2169 例)	治疗后 (2169 例)
意识水平	0.12 ± 0.39	0.04 ± 0.19*
意识水平两项提问	0.16 ± 0.44	0.08 ± 0.29*
意识水平两项指令	0.16 ± 0.40	0.07 ± 0.26*
凝视	0.33 ± 0.57	0.15 ± 0.37*
视野	0.26 ± 0.53	0.13 ± 0.36*
面瘫	1.11 ± 0.71	0.70 ± 0.54*
上肢运动	1.51 ± 0.85	0.96 ± 0.72*
下肢运动	1.38 ± 0.84	0.86 ± 0.65*
共济失调	0.66 ± 0.61	0.32 ± 0.49*
感觉	0.63 ± 0.55	0.34 ± 0.48*
语言	0.39 ± 0.59	0.21 ± 0.45*
构音障碍	0.65 ± 0.61	0.33 ± 0.49*
忽视	0.11 ± 0.34	0.04 ± 0.21*
总分	7.46 ± 2.12	4.22 ± 1.82*

注: NIHSS, 神经功能缺损程度评分; 与治疗前比较, * P < 0.01

2.3 2169 例受试者治疗前后改良 Rankin 量表评分及分布情况比较

受试者入组前改良 Rankin 评分量表得分 (2.19 ± 0.86) 分, 治疗后 (1.55 ± 0.85) 分, 两者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。受试者治疗前后改良 Rankin 量表得分分布情况见表 3。

表 3 2169 例采用通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证受试者治疗前后改良 Rankin 量表评分分布 [例(%)]

得分	治疗前	治疗后
0	1 (0.05)	123 (5.67)
1	494 (22.78)	1064 (49.05)
2	881 (40.62)	701 (32.32)
3	678 (31.26)	227 (10.47)
4	108 (4.98)	54 (2.49)
5	7 (0.32)	0
总计	2169 (100.00)	2169 (100.00)

2.4 2169 例受试者治疗前后中医症状评分比较及中医证候疗效

受试者治疗前中医证候评分总分最低分为 6 分, 最高分为 23 分, 服药 4 周后中医证候评分总分最低分为 0 分, 最高分为 20 分。表 4 示, 中医证候各项评分及总分治疗后较治疗前均减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后中医证候疗效为: 临床痊愈 6 例 (0.28%), 显效 97 例 (4.47%), 有效 1654 例 (76.26%), 无效 412 例 (18.99%), 总有效 1757 例 (81.01%)。

表 4 2169 例采用通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证受试者治疗前后中医症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

中医症状	治疗前 (2169 例)	治疗后 (2169 例)
神志	0.17 ± 0.46	0.07 ± 0.25*
头痛	0.66 ± 0.72	0.30 ± 0.49*
神情	0.88 ± 0.73	0.43 ± 0.58*
面色	1.02 ± 0.73	0.56 ± 0.56*
痰质	0.89 ± 0.74	0.50 ± 0.55*
口干	0.97 ± 0.74	0.58 ± 0.60*
口臭	1.03 ± 0.65	0.66 ± 0.53*
大便	1.21 ± 0.70	0.74 ± 0.60*
舌苔	1.25 ± 0.72	0.64 ± 0.64*
舌质	1.06 ± 0.76	0.55 ± 0.66*
舌下静脉	0.59 ± 0.64	0.28 ± 0.47*
总分	9.74 ± 2.23	5.29 ± 2.19*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$

2.5 不良反应及安全性

随访期间共有 13 例患者发生轻度不良反应, 消化系统不良事件发生频次最高, 主要表现为上腹饱胀、胃痛等, 其余为头痛、头晕等, 按研究方案

中临床试验不良反应标准进行关联性判定, 最终判定为“可能及以上”的人数为 0。患者治疗前后各实验室检查项目结果的构成比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 检查结果 90% 以上均为正常。

3 讨论

脑梗死在中医学中属“中风病”范畴, 是由于阴阳失调, 气血逆乱, 上犯于脑所引起的突然昏仆、不省人事、半身不遂、口眼喎斜, 或不经昏仆, 仅以半身不遂、口眼喎斜、言语不利、偏身麻木为主要表现的一种病证。中风病分为中经络和中脏腑, 通常将有无神志障碍作为划分二者的标准。王永炎院士提出中风病的病机为“毒损脑络”, 认为毒邪损伤脑络, 络脉破损, 或络脉拘挛瘀闭, 气血流注失常, 致脑神失养, 神机失守, 形成神昏闭厥、半身不遂的病理状态^[1]。邪气盛致人体脏腑功能受损, 气血运化失常, 无论是生理还是病理产物都无法及时排出, 在体内瘀积成“毒”。中风的发病机理与之相似, 中风后可能会产生瘀毒、热毒、痰毒等毒邪, 蓄积于内导致形体败坏, 脑络受损, 故而应以解毒通络为法指导临床治疗。通络化痰胶囊由熊胆粉、天麻、三七、丹参、天竺黄、大黄(酒制)组成, 其中丹参、三七具有活血化瘀的作用, 大黄可泻热行瘀, 有推陈致新之功, 熊胆粉与天竺黄清化痰浊, 天麻通络熄风, 同时大黄、熊胆粉皆有解毒之功, 切合毒损脑络的病机关键, 六药合用共奏活血通络、化痰熄风之功。

现代药理学研究证明, 天麻提取物能够在一定程度上拮抗兴奋性氨基酸的毒性, 从而保护神经, 同时通过抑制缺氧大鼠损伤神经元的相关抗体与酶活性, 使细胞活力相对增强, 对皮质神经元损伤起到积极的保护作用^[2]。此外天麻还具有益智、降血压、降血脂、抗氧化、增强免疫力等药理作用^[3]。三七提取物能够提高脑组织的抗氧化强度来防治脑缺血再灌注损伤^[4]。丹参能够显著降低血液黏稠度, 抑制血栓形成, 并通过提高皮层和海马组织内谷氨酸和 γ -氨基丁酸的含量, 减少氧化应激的发生和细胞凋亡, 发挥保护神经功能的作用^[5-17]。大黄的有效成分大黄素和大黄酸能够清除氧自由基, 通过抑制肿瘤坏死因子超家族的 14 个成员 (LIGHT) 的单核细胞的转移而发挥抗动脉粥样硬化作用; 大黄素能够使神经细胞活性增强, 从而抑制 c-fos、乳酸脱氢酶 (LDH) 蛋白表达, 可保护神经细胞、对抗神经细胞的凋亡^[18-19]。

熊胆粉能明显抑制大鼠体内血栓的形成,使血液黏度降低,抑制血小板聚集,降低损伤脑组织中丙二醛水平,保护超氧化物歧化酶活性,对脑缺血有保护和治疗作用^[24]。此外,前期的药效学实验^[21-23]表明,通络化痰胶囊对脑缺血大鼠具有脑保护作用,早期干预能够降低脑缺血再灌注损伤后的半暗区神经元凋亡,使大鼠脑梗死面积缩减,改善其神经缺损症状;通过显著降低局灶性缺血大鼠脑组织的含水量,使脑组织与血清丙二醛、内皮素减少,超氧化物歧化酶含量升高,从而提高大鼠的抗缺氧能力;同时血小板聚集被抑制,动静脉环路血栓的形成有所减缓,在一定程度上起到保护血脑屏障的作用。

本试验在前期研究的基础上扩大了应用人群,进一步评价该药物在大样本人群背景下用药的安全性及疗效,以及在普通人群中使用的利益与风险关系,观察在真实世界中通络化痰胶囊治疗中风病中经络恢复期痰瘀互阻证的疗效与安全性。本研究观察受试者治疗前后血常规、肝功能、肾功能等安全性指标,采用 NIHSS 评分、改良 Rankin 评分量表及中医症状评分作为疗效判定指标,NIHSS 评分是神经功能缺损程度评分,用来评估神经系统功能状态,改良 Rankin 评分是用来衡量患者脑卒中后的残障程度,考察患者独立生活、回归社会的能力,故本研究从两个方面评价该药物的疗效,更为全面。同时受试者人群宽泛,是对该药物临床试验结果的进一步验证及拓展补充,具有良好的外部真实性。

本研究结果显示,通络化痰胶囊治疗后受试者 NIHSS 综合疗效、中医证候疗效的总有效率分别为 84.09%、81.01%,改良 Rankin 评分治疗后较治疗前减少。NIHSS 评分降低表明患者神经功能缺损程度减轻、生活质量会有所提高。改良 Rankin 评分改善表明患者残障水平减低,有能力更好地回归社会生活。在中医证候方面,受试者各项评分相对于治疗前均有减少,这与药物的组成功用相吻合。结果证实通络化痰胶囊治疗中风病中经络恢复期痰瘀阻络证疗效可靠,同时无患者需要终止服药,说明通络化痰胶囊在脑梗死恢复期痰瘀阻络证的治疗中单用或联用其他西医基础治疗的安全性较好。

本研究贴近临床实际,能够更加准确而真实地反映通络化痰胶囊治疗中风病中经络恢复期痰瘀阻络证患者的疗效和安全性,但仍有一定的局限性,由于缺少对照,受混杂因素如疾病自然病程、合并用药及其他未知干预等的干扰会对临床结局产生影响。

参考文献

- [1] 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): 136-143.
- [2] YANG GH, WNAG Y, ZENG YX, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [3] WU SM, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurology, 2019, 18(4): 394-405.
- [4] 马大勇, 韩振蕴, 周杰, 等. 通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证 353 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 563-567.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 郑筱萸. 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: 99-105.
- [9] 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 [J]. 中国实用内科杂志, 1995, 17(5): 313-315.
- [10] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南(试行版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 81.
- [11] 李澎涛, 王永炎, 黄启福. 毒损脑络病机假说的形成及其理论与实践意义 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(1): 1-7.
- [12] 鲍月宁, 曹传宇. 天麻素改善氯化钴诱导大鼠缺氧性脑神经元损伤的效果 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(14): 17-20.
- [13] 李燕, 谢淼, 邵明莎, 等. 近 10 年来天麻的药理作用及化学成分研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 2987-2993.
- [14] 李世英, 谢云亮, 于忠慧. 三七多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(11): 996-998.
- [15] MAIONE F, CANTONE V, CHINI MG, et al. Molecular mechanism of tanshinone IIA and cryptotanshinone in platelet anti-aggregating effects: an integrated study of pharmacology and computational analysis [J]. Fitoterapia, 2015, 100: 174-178. doi: 10.1016/j.fitote.2014.11.024.
- [16] 何治, 潘志红, 鲁文红. 丹参酮 II A 对血管性痴呆大鼠

- 的神经保护作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35 (14): 1883-1886.
- [7] 李德川, 鲍秀琦, 孙华, 等. 丹参酮 II A 对缺血性脑中风的神经保护作用研究进展 [J]. 药学学报, 2015, 50 (6): 635-639.
- [8] HEO SK, YUN HJ, NOH EK, et al. Emodin and rhein inhibit LIGHT-induced monocytes migration by blocking of ROS production [J]. Vascu Pharmacol, 2010, 53 (1): 28-37.
- [9] 张明, 荔志云, 赵红斌, 等. 大黄素甲醚对神经细胞缺氧性损伤保护作用的实验研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33 (2): 106-110.

- [20] 张庆镐, 徐惠波, 朴惠善. 注射用熊胆粉对大鼠脑血栓的影响 [J]. 中草药, 2005, 36 (9): 1360-1364.
- [21] 熊露, 田少霞, 范吉平, 等. 脑缺血-再灌注后 BDNF 和 bFGF 表达与神经元凋亡的关系及脑脉康的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (5): 271-275.
- [22] 熊露, 田少霞, 范吉平, 等. 脑脉康对脑缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10 (8): 24-26.
- [23] 熊露, 田少霞, 范吉平, 等. 脑脉康对脑缺血再灌注损伤后 BDNF、bFGF 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10 (7): 67-69.

Evaluation of Efficacy and Safety of *Tongluo Huatan Capsules* (通络化痰胶囊) in the Treatment of Cerebral Infarction Recovery Phase with Phlegm-Stasis Obstructing Collaterals Syndrome: a Real World Study

ZHANG Dandan¹, FU Su², MA Xueyan¹, LIN Jingfeng¹, WANG Yihao¹, LIU Ganlu¹, CHANG Ze¹, WANG Yuchun¹, FAN Jiping³, HAN Zhenyu⁴

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. China Press of Traditional Chinese Medicine; 4. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective Based on the real world data, to elevate the efficacy and safety of *Tongluo Huatan Capsules* (通络化痰胶囊) in the treatment of cerebral infarction patients of phlegm-stasis obstructing collaterals syndrome in the recovery phase. **Methods** This was a phase IV, multicenter, prospective, one-armed, real world study. Cases met the western medicine diagnostic criteria of atherosclerotic thrombotic cerebral infarction in the recovery phase and Chinese medicine diagnostic criteria of stroke in the meridians (phlegm-stasis obstructing collaterals syndromes) in 34 hospitals were included. All of the patients were given *Tongluo Huatan Capsules* for 4 weeks, 3 times per day, 30 mg each time for oral administration. Neurological function deficit was assessed with National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and modified Rankin scores were used as efficacy evaluation indicators; blood routine, liver and kidney function were used as safety evaluation indicators. **Results** A total of 2169 cases were included. After treatment, the total effective rate of NIHSS and TCM syndrome scores was 84.09% and 81.01%, respectively. The modified Rankin score was 2.19 ± 0.86 before treatment and 1.55 ± 0.85 after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Thirteen cases showed mild adverse events. **Conclusion** *Tongluo Huatan Capsules* is effective and safe for improving the degree of neurological deficit, reducing disability and TCM symptoms in the treatment of cerebral infarction in the recovery phase, no matter using it alone or together with other basic treatment.

Keywords cerebral infarction; stroke; stroke in meridians; *Tongluo Huatan Capsules* (通络化痰胶囊); phlegm-stasis obstructing collaterals syndrome; real world study

(收稿日期: 2019-06-07; 修回日期: 2019-09-23)

编辑: 柴倩云