

注射用血塞通（冻干）治疗脑梗死恢复期（瘀血阻滞证）的多中心临床研究

王东华¹, 马斌², 孙春燕², 周莉^{2*}, 甄会¹, 丁俊平¹, 邹婷¹, 刘颖¹, 周铁宝³, 杜菊梅⁴, 马丽平⁵, 薛常虎⁶, 郭立斌⁷, 朱瑞增⁸, 孙永春⁹

1. 中国中药协会 药物临床评价研究专业委员会, 北京 100101

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100101

3. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 010000

4. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 710000

5. 忻州市人民医院, 山西 忻州 034000

6. 咸阳市中心医院, 陕西 咸阳 712000

7. 四平市中心人民医院, 吉林 四平 136000

8. 大庆市中医医院, 黑龙江 大庆 163000

9. 绥化市第一医院, 黑龙江 绥化 152000

摘要: **目的** 观察注射用血塞通（冻干）治疗脑梗死恢复期（瘀血阻滞证）的有效性和安全性。**方法** 采用区组随机、盲法、阳性药/安慰剂平行对照、多中心临床研究的方法。本研究分四组：血塞通高剂量组（105 例），给予注射用血塞通（冻干）静脉滴注，400 mg/d；灯盏细辛组（36 例），给予灯盏细辛注射液静脉滴注，40 mL/d；安慰剂组（70 例）给予 0.9%氯化钠注射液静脉滴注，250 mL/d；血塞通低剂量组（71 例），给予注射用血塞通（冻干）静脉滴注，200 mg/d。4 组患者疗程均为 15 d。分别观察 NIHSS 量表评分、改良 Rankin 量表评分、中医证候积分、Barthel 指数等指标的改善情况。**结果** 血塞通高剂量组在改善中医证候积分及单项症状下肢不遂、口舌歪斜、舌强言蹇或不语、偏身麻木、头晕、口唇紫暗、肢体疼痛方面疗效较对照药灯盏细辛注射液有优势，两组间比较差异均有统计学意义（ $P < 0.0083$ ）；血塞通高剂量组在改善 NIHSS 评分、中医证候积分和单项症状下肢不遂、舌强言蹇或不语、偏身麻木、口唇紫暗方面疗效好于血塞通低剂量组，两组间比较差异均有统计学意义（ $P < 0.0083$ ）。**结论** 注射用血塞通（冻干）治疗脑梗死恢复期（瘀血阻滞证）疗效确切，临床使用安全。

关键词: 注射用血塞通（冻干）；脑梗死恢复期；瘀血阻滞证

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)10-1864-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.012

Multi-center clinical study of Xuesaitong Injection (lyophilization) in treatment of cerebral infarction recovery period (blood stasis syndrome)

WANG Dong-hua¹, MA bin², SUN Chun-yan², ZHOU Li², ZHEN hui¹, DING Jun-ping¹, ZOU Ting¹, LIU Ying¹, ZHOU Tie-bao³, DU Ju-mei⁴, MA Li-ping⁵, XUE Chang-hu⁶, GUO Li-bin⁷, ZHU Rui-zeng⁸, SUN Yong-chun⁹

1. China Association of Traditional Chinese Medicine, Professional Committee of Drug Clinical Evaluation Research, Beijing 100101, China

2. Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100101, China

3. Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 010000, China

4. Second Affiliated Hospital of Shaanxi Traditional Chinese Medicine College, Xianyang 710000, China

5. Xinzhou People's Hospital, Xinzhou 034000, China

6. Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China

7. Central People's Hospital of Siping, Siping 136000, China

8. Daqing Chinese Medicine Hospital, Daqing 163000, China

9. Suihua First Hospital, Suihua 152000, China

收稿日期: 2017-07-25

作者简介: 王东华, 女, 主治医师, 研究方向是临床医学。E-mail: 24224616@qq.com

*通信作者 周莉, 女, 主任医师, 研究方向是中医药防治神经系统疾病的研究。E-mail: zhouljk@163.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xuesaitong Injection (lyophilization) in treatment of cerebral infarction recovery period (blood stasis syndrome). **Methods** The study was a block randomized, blinded, positive medicine/placebo parallel control, multi-center clinical research, controlled with Dengzhan Xixin Injection, placebo and low dosage of Xuesaitong Injection (lyophilization). The study was divided into four groups: there were 105 patients in high dosage of Xuesaitong Injection (lyophilization), and they were iv administered with Xuesaitong Injection (lyophilization), 400 mg/d. There were 36 patients in Dengzhan Xixin group, and they were iv administered with Dengzhan Xixin Injection, 40 mL/d. There were 70 patients in placebo control group, and they were iv administered with 0.9% sodium chloride injection, 250 mL/d. There were 71 patients in low dosage of Xuesaitong Injection (lyophilization), and they were iv administered with Xuesaitong Injection (lyophilization), 200 mg/d. The course of treatment was 15 d. The changes of NIHSS score, modified Rankin score, TCM syndrome integration, and Barthel index in four groups were compared. **Results** The high dosage of Xuesaitong Injection (lyophilization) group has advantages in Chinese medicine syndrome, found in the lower limb, askew mouth, tongue Jian strong words or not language, partial body numbness, dizziness, oral dark purple, limb pain than Dengzhan Xixin Injection, and there were differences between two groups ($P < 0.008 3$). The high dosage of Xuesaitong Injection (lyophilization) group has advantages in NIHSS score improvement, Chinese medicine syndrome, found in the lower limb, tongue Jian strong words or not language, partial body numbness, oral dark purple than the low dosage Xuesaitong Injection (lyophilization), and and there were differences between two groups ($P < 0.008 3$). **Conclusion** Xuesaitong Injection (lyophilization) shows defined efficacy and safety for the treatment of cerebral infarction recovery period (blood stasis syndrome) with clinical safety.

Key words: XueSaiTong Injection (lyophilization); cerebral infarction recovery period; blood stasis syndrome

脑梗死是由于脑部血液供应障碍导致脑组织发生缺血缺氧性变性或死亡,且出现相应的神经功能受损表现的临床常见病^[1]。近年研究资料显示,我国住院急性脑梗死患者发病后1个月病死率为3.3%~5.2%,3个月病死率9%~9.6%,3个月死亡/伤残率34.5%~37.1%,1年病死率11.4%~15.4%,1年死亡/残疾率33.4%~44.6%^[2-5]。选择一种有效的治疗措施,提升脑梗死患者生活及生存质量尤为关键。本文旨在分析注射用血栓通(冻干)治疗脑梗死恢复期(瘀血阻滞证)的临床疗效,参考《中药品种保护指导原则》^[6]的相关规定,对照药选择应遵循“公认、同类、择优”的原则,同时考虑药品的疗效、剂型、给药途径、适应症、作用机制等多种因素,本研究选用灯盏细辛注射液作为阳性对照药,按照同一试验方案在8家中心同时进行,共随机入组282例治疗脑梗死恢复期(瘀血阻滞证)患者进行了研究分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在以北京中医药大学东直门医院为负责单位的8家中心选取2012年6月—2013年9月收治的282例脑梗死恢复期(瘀血阻滞证)患者作为本次研究对象。采用区组随机盲法、阳性药/安慰剂对照、多中心设计方法。受试者分为血栓通高剂量组(400 mg)、低剂量组(200 mg)、灯盏细辛组、安慰剂组。血栓通高剂量组患者105例:男64例,女41例,

平均年龄(61.90±8.24)岁;病程14~68 d,平均病程(38.64±16.35) d。血栓通低剂量组患者71例:男41例,女28例,平均年龄为(61.59±9.15)岁,病程14~70 d,平均病程为(40.81±16.03) d。灯盏细辛组患者36例:男23例,女13例;平均年龄为(61.64±8.11)岁;病程15~71 d,平均病程为(39.44±16.79) d。安慰剂组70例:男44例,女26例;平均年龄(60.10±10.05)岁;病程14~73 d,平均病程(38.64±15.32) d。对4组受试者入组时人口学资料(性别、年龄、体质量、身高)、生命体征资料(静息心率、呼吸、血压、体温)、疾病基线情况(病程、一般体检、既往治疗药物、其他疾病史)、中医证候量化积分基线情况的可比性进行统计分析,结果显示4组组间比较差异无统计学意义,具有良好可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会神经病学分会发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[6]和卫生部疾病预防控制局、中华医学会神经病学分会2005年发布的《中国脑血管病防治指南(试行版)》^[7]。中医诊断标准参照《中药新药治临床研究指导原则》(2002年版)^[8]和国家中医药管理局脑病急症科研协作组起草制订的《中风病诊断与疗效评定标准》(试行)^[9]。

1.3 纳入标准

符合大动脉粥样硬化性脑梗死的诊断标准且属

于前循环梗死者；符合中医中风病 - 中经络、瘀血阻络证诊断者；病程在 2 周以上，10 周以内；NIHSS 评分 ≥ 7 分且 ≤ 20 分；年龄在 40~75 岁（包括 40、75 岁）；签署知情同意书者。

1.4 排除标准

脑梗死急性期和后遗症期；既往有脑出血病史；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、冠心病及其它心脏病合并房颤引起脑栓塞者；合并有严重心、肺、肝、肾疾病病人，如 III 级高血压患者，严重糖尿病患者，慢性肝、肾功能障碍者，其中肝功损害丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $>$ 正常上限 1.5 倍者，肾功损害血尿素氮（BUN）和血肌酐（Cr） $>$ 正常上限者；妊娠或哺乳期妇女；法律规定的残疾患者（盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾）；已知对本药物成分过敏及过敏体质者；3 个月内参加其他临床试验的患者。

1.5 药物

注射用血塞通（冻干）由黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产，规格 400 mg/支，产品批号 A20111101/C20120301；灯盏细辛注射液由云南生物谷灯盏花药业有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 20111132；0.9%氯化钠注射液由哈尔滨三联药业有限公司生产，规格 250 mL/瓶，产品批号 111111D1。

1.6 治疗方案

血塞通高剂量组静脉滴注注射用血塞通（冻干），400 mg/次，1 次/d，0.9%氯化钠注射液 250 mL 稀释后以 20~40 滴/min 的滴速缓慢滴注。血塞通低剂量组静脉滴注注射用血塞通（冻干），200 mg/次，1 次/d，0.9%氯化钠注射液 250 mL 稀释后以 20~40 滴/min 的滴速缓慢滴注。灯盏细辛组静脉滴注灯盏细辛注射液，40 mL/次，1 次/d，0.9%氯化钠注射液 250 mL 稀释后以 20~40 滴/min 的滴速缓慢滴注。安慰剂组静脉滴注 0.9%氯化钠注射液，250 mL/次，1 次/d，以 20~40 滴/min 的滴速缓慢滴注。4 组其他基础治疗相同，用药时间均为 15 d。所有试验药品在输液前须用深色袋包装遮蔽，输液时使用深色注射器，以保证盲法实施。

1.7 临床疗效判定标准

1.7.1 NIHSS 疗效判定标准 参照《中国脑血管病防治指南》^[7]、《中药新药临床研究指导原则》^[8]、《中风病诊断与疗效评定标准》（试行）^[9]、美国国立卫生研究所卒中量表（NIHSS）评价标准^[7] 基

本痊愈：NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$ ；显著进步：NIHSS 评分减少 $> 45\% < 90\%$ ；进步：NIHSS 评分减少 $\geq 18\% \leq 45\%$ ；无变化：NIHSS 评分减少或增加 $< 18\%$ ；恶化：NIHSS 量表评分增加 $> 18\%$ 。

1.7.2 改良 Rankin 量表评价标准^[7] 根据症状轻重分 6 级，0 级：完全无症状；1 级：尽管有症状，但无明显功能障碍，能完成所有日常职责和活动；2 级：轻度残疾，不能完成病前所有活动，但不需帮助，能照顾自己的事物；3 级：中度残疾，需要一些帮助，但行走不需帮助；4 级：重度残疾，不能独自行走，没有他人帮助不能满足自身需求；5 级：严重残疾，卧床、失禁，要求持续护理和关注。采用相应的统计学方法对治疗前后不同级别的构成比进行卡方分析，评价治疗前后的差异和相应的趋势。

1.7.3 中医证候疗效评定^[8] 中医证候包括主症上肢不遂、下肢不遂、口舌歪斜、舌强言謇或不语、偏身麻木；次症头痛、头晕、肢体疼痛、口唇紫暗、面色晦暗。根据症状的轻重程度，分别赋予主症 0、2、4、6 分，次症 0、1、2、3 分。临床痊愈：中医临床症状、体征消失或基本消失，症候积分减少 $\geq 95\%$ ；显效：中医临床症状、体征明显改善，症候积分减少 $\geq 70\%$ ， $< 95\%$ ；有效：中医临床症状、体征均有好转，症候积分减少 $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ ；无效：中医临床症状、体征均无明显改善，甚或加重，症候积分减少不足 30%。

疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分

次要疗效指标判定^[8] 痊愈：症状消失；显效：症状明显好转（单项积分减少 2 个级别）；有效：症状好转（单项积分减少 1 个级别）；无效：症状无变化、或加重者。

1.7.4 Barthel 指数 (BI)^[7,9] BI 记分（ADL 总积分为 100 分）：独立 100 分；轻度依赖 75~95 分；中度依赖 50~70 分；重度依赖 25~45 分；完全依赖 0~20 分。以基线值为协变量，对治疗前后的差值及变化率进行方差分析，同时考虑中心效应的影响。

1.8 安全性指标

试验中出现的不良事件（用药后随时观察）；一般体检项目（包括体温、静息心率、呼吸、血压等）；血常规 + 网织红细胞计数、尿常规、便常规 + 潜血、心电图和肝功能、肾功能、凝血四项等。

1.9 统计学处理

采用 SAS 9.2 统计学软件对定性与定量数据进

行统计分析。定量数据先对变量分布进行正态检验,服从正态分布时,用 t 检验或自身 t 检验;非正态分布用非参数统计方法。若考虑到中心或其他因素的影响,用协方差分析。定性数据采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法;两分类指标及等级指标的比较若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH- χ^2 检验。若考虑基线混杂因素的影响,采用 logistic 回归分析。4 组间比较 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组间的两两比较考虑多重性问题采用 Bonferroni 法进行检验水准校正 $P < 0.0083$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组 NIHSS 疗效比较

治疗后,4 组患者 NIHSS 评分变化在基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化的分布情况比较,4 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较结果显示:灯盏细辛组与安慰剂组比较,差异无统计学意义;血塞通高剂量组、低剂量组与安慰剂组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.0083$);血塞通高剂量组与血塞通低剂量组比较,差异有统计学

意义 ($P < 0.0083$);血塞通高剂量组、血塞通低剂量组分别与灯盏细辛组比较,差异无统计学意义。见表 1。

2.2 4 组改良 Rankin 量表评分比较

4 组受试者改良 Rankin 量表评分构成比较分析结果显示,4 组间差异均无统计学意义,无需进行两两比较,见表 2。

2.3 4 组中医证候疗效比较

治疗后,4 组患者中医证候疗效,即在临床痊愈、显效、有效、无效的分布情况进行比较,4 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较结果显示:灯盏细辛组、血塞通低剂量组、血塞通高剂量组分别与安慰剂组比较,3 组中医证候疗效均好于安慰剂组,差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$);灯盏细辛组与血塞通低剂量组比较,差异无统计学意义;血塞通高剂量组疗效好于血塞通低剂量组,两组差异有统计学意义 ($P < 0.0083$);血塞通高剂量组的疗效好于灯盏细辛组,两组差异有统计学意义 ($P < 0.0083$),见表 3。

表 1 4 组 NIHSS 疗效比较

Table 1 Comparison on NIHSS curative effect of four groups

组别	n/例(%)	基本痊愈/例(%)	显著进步/例(%)	进步/例(%)	无变化/例(%)	恶化/例(%)
安慰剂	70(100.0)	0(0.00)	28(40.00)	24(34.29)	18(25.71)	0(0.00)
灯盏细辛	36(100.0)	0(0.00)	15(41.67)	18(50.00)	3(8.33)	0(0.00)
血塞通低剂量	71(100.0)	0(0.00)	27(38.02)	41(57.75)	3(4.23)	0(0.00)
血塞通高剂量	105(100.0)	6(5.71)	56(53.33)	38(36.19)	5(4.76)	0(0.00)

表 2 4 组改良 Rankin 量表评分比较

Table 2 Comparison on modified Rankin scale score of four groups

组别	n/例(%)	0 级/例(%)	1 级/例(%)	2 级/例(%)	3 级/例(%)	4 级/例(%)	5 级/例(%)
安慰剂	70(100.00)	0(0.00)	19(26.76)	27(38.03)	23(32.39)	2(2.82)	0(0.00)
灯盏细辛	36(100.00)	0(0.00)	8(22.22)	13(36.11)	15(41.67)	0(0.00)	0(0.00)
血塞通低剂量	71(100.00)	0(0.00)	16(22.86)	27(38.57)	24(34.29)	3(4.29)	0(0.00)
血塞通高剂量	105(100.00)	4(3.81)	27(25.71)	41(39.05)	28(26.67)	5(4.76)	0(0.00)

表 3 4 组中医证候疗效比较

Table 3 Comparison on syndrome curative effect of traditional Chinese medicine of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	70(100.00)	1(1.43)	4(5.71)	16(22.86)	49(70.00)
灯盏细辛	36(100.00)	0(0.00)	3(8.33)	24(66.67)	9(25.00)
血塞通低剂量	71(100.00)	0(0.00)	23(32.40)	30(42.25)	18(25.35)
血塞通高剂量	105(100.00)	7(6.67)	50(47.62)	38(36.19)	10(9.52)

2.4 4 组单项症状疗效比较

4 组间比较, 在临床痊愈、显效、有效、无效

分布无统计学差异的单项症状包括面色晦暗、上肢不遂、头痛, 见表 4~6。

表 4 4 组面色晦暗比较

Table 4 Comparison on Complexion dark of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	42(100.00)	28(66.67)	0(0.00)	2(4.76)	12(28.57)
灯盏细辛	27(100.00)	8(29.63)	0(0.00)	8(29.63)	11(40.74)
血塞通低剂量	43(100.00)	28(65.12)	0(0.00)	2(4.65)	13(30.23)
血塞通高剂量	72(100.00)	58(80.56)	0(0.00)	3(4.17)	11(15.28)

表 5 4 组上肢不遂比较

Table 5 Comparison on Found in Upper limb of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	70(100.00)	33(47.14)	0(0.00)	10(14.29)	27(38.57)
灯盏细辛	36(100.00)	3(8.33)	0(0.00)	18(50.00)	15(41.67)
血塞通低剂量	70(100.00)	7(10.00)	5(7.14)	22(31.43)	36(51.43)
血塞通高剂量	105(100.00)	15(14.29)	1(0.95)	51(48.57)	38(36.19)

表 6 4 组头痛比较

Table 6 Comparison on cephalalgia of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	48(100.00)	8(16.67)	0(0.00)	12(25.00)	28(58.33)
灯盏细辛	27(100.00)	2(7.41)	0(0.00)	5(18.52)	20(74.07)
血塞通低剂量	48(100.00)	6(12.50)	0(0.00)	9(18.75)	33(68.75)
血塞通高剂量	74(100.00)	15(20.27)	0(0.00)	12(16.22)	47(63.51)

4 组间比较, 在临床痊愈、显效、有效、无效分布存在统计学差异 ($P < 0.05$) 的单项症状包括下肢不遂、口舌歪斜、舌强言謇或不语、偏身麻木、口唇紫暗、头晕、肢体疼痛, 见表 7~13, 两两比较结果如下。

(1) 下肢不遂疗效 阳性药对照组、血塞通低、高剂量组 3 组分别与安慰剂组比较, 3 组下肢不遂疗效均好于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 灯盏细辛组与血塞通低剂量组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.0083$); 血塞通高剂量组疗效好于血塞通低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛组, 差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。见表 7。

(2) 口舌歪斜疗效 灯盏细辛组、血塞通低、高剂量组 3 组分别与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通高剂量组与血塞通

低剂量组比较, 差异无统计学意义; 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。血塞通低剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。见表 8。

(3) 舌强言謇或不语疗效 灯盏细辛组、血塞通低、高剂量组 3 组分别与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 灯盏细辛组与血塞通低剂量组疗效比较, 差异无统计学意义; 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。血塞通高剂量组疗效好于血塞通低剂量组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。见表 9。

(4) 偏身麻木疗效 灯盏细辛组、血塞通低、高剂量组 3 组分别与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 灯盏细辛组与血塞通低剂量

表7 4组下肢不遂比较

Table 7 Comparison on Found in lower limb of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	69(100.00)	33(47.83)	0(0.00)	9(13.04)	27(39.13)
灯盏细辛	36(100.00)	2(5.55)	0(0.00)	23(63.89)	11(30.56)
血塞通低剂量	71(100.00)	7(9.86)	4(5.63)	23(32.39)	37(52.13)
血塞通高剂量	105(100.00)	48(45.72)	2(1.90)	29(27.62)	26(24.76)

表8 4组口舌歪斜疗效比较

Table 8 Comparison on breath skewed of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	65(100.00)	6(9.23)	1(1.54)	6(9.23)	52(50.49)
灯盏细辛	35(100.00)	9(25.71)	1(2.86)	8(22.86)	17(48.57)
血塞通低剂量	66(100.00)	43(65.15)	0(0.00)	8(25.81)	15(14.56)
血塞通高剂量	102(100.00)	74(72.55)	0(0.00)	9(8.82)	19(18.63)

表9 4组舌强言謇或不语疗效比较

Table 9 Comparison on tongue Jian or not language effect of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂组	53(100.00)	8(15.09)	0(0.00)	2(3.77)	43(81.13)
灯盏细辛	26(100.00)	10(38.46)	1(3.85)	2(7.69)	13(50.00)
血塞通低剂量组	48(100.00)	31(64.58)	0(0.00)	2(4.17)	15(31.25)
血塞通高剂量组	80(100.00)	68(85.00)	0(0.00)	2(2.50)	10(12.50)

组疗效比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.0083$); 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。血塞通高剂量组疗效好于血塞通低剂量组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$)。见表 10。

(5) 头晕疗效 血塞通低、高剂量组 2 组分别与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 灯盏细辛组与安慰剂组疗效比较, 差异无统计学意义; 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通低剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通高剂量组与血塞通低剂量组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.0083$)。见表 11。

(6) 肢体疼痛疗效 血塞通低剂量组、血塞通高剂量组两组分别与安慰剂组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 灯盏细辛组与安慰剂组疗效比

较, 差异无统计学意义 ($P > 0.0083$); 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛药, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通高剂量组与血塞通低剂量组疗效比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.0083$); 灯盏细辛组与血塞通低剂量组疗效比较, 差异无统计学意义。见表 12。

(7) 口唇紫暗疗效 灯盏细辛组、血塞通低、高剂量组分别与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通高剂量组疗效好于灯盏细辛组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$); 血塞通高剂量组疗效好于血塞通低剂量组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.0083$); 灯盏细辛组与血塞通低剂量组比较, 差异无统计学意义。见表 13。

2.5 4组 Barthel 指数疗效

4 组受试者 Barthel 指数疗效分析结果显示, 4 组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 无需进行两两比较。见表 14。

表 10 4 组偏身麻木疗效比较

Table 10 Comparison on hemianesthesia of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	60(100.00)	15(25.00)	0(0.00)	5(8.33)	40(66.67)
灯盏细辛	31(100.00)	16(51.61)	0(0.00)	5(16.13)	10(32.26)
血塞通低剂量	63(100.00)	45(71.43)	0(0.00)	3(4.76)	15(23.81)
血塞通高剂量	92(100.00)	81(88.04)	0(0.00)	0(0.00)	11(11.96)

表 11 4 组头晕疗效比较

Table 11 Comparison on dizzy of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	60(100.00)	17(28.33)	0(0.00)	2(3.33)	41(68.33)
灯盏细辛	30(100.00)	12(40.00)	0(0.00)	6(20.00)	12(40.00)
血塞通低剂量	61(100.00)	47(77.05)	0(0.00)	0(0.00)	14(22.95)
血塞通高剂量	84(100.00)	71(84.52)	0(0.00)	3(3.57)	10(11.90)

表 12 4 组肢体疼痛疗效比较

Table 12 Comparison on limb pain of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)
安慰剂	44(100.00)	11(25.00)	0(0.00)	2(4.55)	31(70.45)
灯盏细辛	21(100.00)	7(33.33)	0(0.00)	6(28.57)	8(38.10)
血塞通低剂量	40(100.00)	22(67.50)	0(0.00)	5(12.50)	8(20.00)
血塞通高剂量	69(100.00)	58(84.06)	0(0.00)	3(4.35)	8(11.59)

表 13 4 组口唇紫暗疗效比较

Table 13 Comparison on oral dark purple of four groups

组别	n/例(%)	临床痊愈 n/例(%)	显效 n/例(%)	有效 n/例(%)	无效 n/例(%)
安慰剂	43(100.00)	4(9.30)	0(0.00)	3(6.98)	36(83.72)
灯盏细辛	26(100.00)	9(34.62)	0(0.00)	4(15.38)	13(50.00)
血塞通低剂量	41(100.00)	22(53.66)	0(0.00)	5(12.20)	14(34.15)
血塞通高剂量	68(100.00)	57(83.82)	0(0.00)	2(2.94)	9(13.24)

表 14 4 组 Barthel 指数疗效比较

Table 14 Comparison on Barthel index of four groups

组别	例数(缺失)	均数(标准差)	中位数	最小值, 最大值
安慰剂	70(0)	78.50(820.58)	85	5.00,100.00
灯盏细辛	36(0)	80.97(11.76)	85	60.00,100.00
血塞通低剂量	71(0)	81.27(14.87)	70	25.00,100.00
血塞通高剂量	105(0)	82.58(17.87)	85	30.00,100.00

2.6 安全性

试验前后静息心率、呼吸、血压及体温等生命体征均在人体正常范围内, 无实际意义的变化。试

验前后进行血、便常规及心、肾功能检测未发现明显异常。本次试验共有 7 例不良事件, 4 组不良事件发生率比较差异无统计学意义, 见表 15。

表 15 4组不良事件发生率比较

Table 15 Comparison on adverse event rate of four groups

组别	n/例(%)	有/例(%)	无/例(%)
安慰剂	70(0)	0(0.00)	70(100.00)
灯盏细辛	36(0)	1(2.78)	35(97.22)
血塞通低剂量	71(0)	1(1.41)	70(98.59)
血塞通高剂量	105(0)	5(4.76)	100(95.24)

3 讨论

注射用血塞通(冻干)是中药注射用冻干粉针,功能主治为活血祛瘀、通脉活络。用于中风偏瘫、瘀血阻络及脑血管疾病后遗症、胸痹心痛、视网膜中央静脉阻塞属瘀血阻滞证者。

注射用血塞通(冻干)处方由三七总皂苷组成,有研究资料显示三七总皂苷能扩张血管,降低血管总外周阻力,改善红细胞变形能力,降低血浆黏度和血脂水平,抑制血栓形成^[10];有效提高脑营养血量,改善微循环,促进脑循环,防止血栓形成^[11];同时降低机体耗氧量,提高对缺氧的耐受力,从而减轻缺氧对脑细胞的损伤,促进患者神经功能的恢复^[12]。

本试验通过对282例脑梗死恢复期(瘀血阻滞证)患者临床观察结果显示,应用血塞通高、低剂量后NIHSS评分明显下降,对改良Rankin量表评分、Barthel指数亦有改善作用,且显著改善了中医证候及单项症状,有效促进神经功能恢复,显著提高患者日常生活能力。其中,血塞通高剂量组对NIHSS评分、中医证候及单项症状的疗效明显好于安慰剂组;血塞通高剂量组在中医证候积分及单项症状下肢不遂、口舌歪斜、舌强言蹇或不语、偏身麻木、头晕、口唇紫暗、肢体疼痛方面疗效较对照药灯盏细辛注射液有优势;血塞通低剂量组在口舌歪斜方面疗效好于对照药灯盏细辛注射液;血塞通高剂量组在改善NIHSS评分、中医证候积分、单项症状下肢不遂、舌强言蹇或不语、偏身麻木、口唇紫暗方面疗效好于血塞通低剂量组。

综上所述,注射用血塞通(冻干)治疗脑梗死恢复期(瘀血阻滞证)疗效确切,且高剂量组疗效好于低剂量组,临床使用安全。因此,在治疗脑梗死恢复期(瘀血阻滞证)的临床治疗中,注射用血塞通(冻干)具有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] 贾建平. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 228.
- [2] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke [J]. *Lancet*, 1997, 349(9066): 1647-1649.
- [3] 郝子龙, 刘 鸣, 李 伟, 等. 成都卒中登记方法及3123例患者基本特征和功能结局 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 12(44): 826-831.
- [4] Wei J W, Heeley E L, Wang J G, et al. Comparison of recovery patterns and prognostic indicators for ischemic and hemorrhagic stroke in China: The ChinaQUEST (Quality Evaluation of Stroke Care and Treatment) Registry study [J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 1877-1883.
- [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]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药品种保护指导原则的通知 [S]. 国食药监注[2009]57号, 2009.
- [7] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 81-87.
- [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: 99-104.
- [9] 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.
- [10] 史传英, 董六一. 血塞通氯化钠注射液对脑血流量及血栓形成的影响 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(4): 374-376.
- [11] Kernig W, Khmeyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture [J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2007, 27: 15-26.
- [12] 卢 玲, 葛 美. 三七总皂甙对急性脑梗死患者血管内皮细胞的保护作用研究 [J]. *临床医药实践*, 2009, 18(10): 654-655.