

效率为 95.68%，开放组总有效率为 94.23%，骨松宝颗粒总有效率为 80.65%，强骨胶囊的疗效明显优于对照药 ($P < 0.01$)。②强骨胶囊对骨痛总有效率为 94.44%，开放组总有效率为 94.23%，优于对照药总有效率 82.80%；强骨胶囊对患者下肢抽筋、下肢无力、畏寒肢冷等症状也有很好的疗效，尤其对下肢无力明显优于对照药。③强骨胶囊组、骨松宝颗粒组各部位骨密度治疗前后自身比较均有不同程度上升，试验组与对照组之间无明显差异。④强骨胶囊组血清碱性磷酸酶治疗后升高，尤其开放试验组治疗前后自身比较， $P < 0.01$ ，有非常显著性差异，说明强骨胶囊具有促进成骨样作用，这与强骨胶囊早期研究一致^[3]。⑤临床治疗中强骨胶囊组有个别患者出现轻度便秘、口干及胃脘

不适等，但均能耐受，可以坚持治疗。

临床试验结果表明，强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症（肾阳虚证）疗效确切，安全性检查未见明显毒副作用，可进一步推广使用。

参考文献：

[1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京：中国医药科技出版社，2002. 356 - 360.
 [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 第二辑. 1995. 13 - 15.
 [3] 谢雁鸣, 赵晋宁, 张文军, 等. 强骨胶囊抗维甲酸所致大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1998, 9(4): 217.
 [4] 王和鸣, 田金洲, 彭淑莲, 等. 强骨胶囊治疗骨质疏松早期骨量减少的临床观察[J]. 中国骨伤, 2003, 16(11): 692 - 694.

体外培育牛黄治疗中风的临床研究

蔡红娇¹，张晓琴²，李承晏³，黄朝云²，王奇⁴，赖世隆⁴ (1. 华中科技大学同济医学院同济医院，武汉 430030；2. 武汉大学中南医院，武汉 430070；3. 武汉大学人民医院，武汉 430070；4. 广州中医药大学第二附属医院药品临床研究基地，广州 510405)

摘要：目的 评价单味体外培育牛黄治疗中风（痰热闭窍证）的临床疗效及安全性。方法 采用随机单盲对照法，与单味天然牛黄对照研究，共治疗中风患者 127 例，其中体外培育牛黄治疗组 95 例，天然牛黄对照组 32 例。结果 治疗组与对照组愈显率分别为 37.90% 和 32.25%，总有效率分别为 86.3% 和 80.6%，两种牛黄均有较好的疗效，治疗组与对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论：体外培育牛黄治疗中风有良好的疗效，两种牛黄在治疗过程中均未见明显的不良反应。

关键词：体外培育牛黄；中风；痰热闭窍证；临床试验

中图分类号：R285.6；R255.2 文献标识码：A 文章编号：1003 - 9783 (2004) 04 - 0287 - 03

Clinical Studies on In - vitro - cultured Calculus Bovis in the Treatment of Apoplexy

CAI Hongjiao¹, ZHANG Xiaoqin², LI Chengyan³, HAUNG Chaoyun², WANG Qi⁴, LAI Shilong⁴ (1. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030; 2. Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430070; 3. The People's Hospital, Wuhan University, Wuhan 430070; 4. Department of Clinical Trial of Drug, the Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405)

Abstract : Objective To study the therapeutic effect of in - vitro - cultured Calculus Bovis (CB) in the treatment of apoplexy and to evaluate its safety. **Methods** Using the methods of single blinding and randomizing for the clinical trials, 95 cases of apoplexy as the experimental group were treated with in - vitro - cultured CB and 32 cases with natural CB as the control group. **Results** The cured and markedly effective rate was 37.9% and 32.2%, and the total effective rate was 86.3% and 80.6% in the experimental group and control group respectively, the difference being no significant ($P > 0.05$). **Conclusion** In - vitro - cultured CB has good effects in the treatment of apoplexy. Neither in - vitro - cultured CB nor natural CB for apoplexy has obvious adverse reaction.

Keywords : In - vitro - cultured Calculus Bovis ; Apoplexy ; phlegm - heat blocking orifices ; Clinical trials

收稿日期：2003 - 12 - 28

作者简介：蔡红娇(1938 -)，女，教授，主要从事肝胆外科临床、教学、科研工作和中药开发研究。

体外培育牛黄是华中科技大学同济医学院附属同济医院研制的，具有自主知识产权的国家一类中药新药。临床前药理学、药理学、毒理学和特殊毒理学试验结果表明体外培育牛黄与天然牛黄的性状、结构、成分、含量及药效基本一致，无明显毒副作用。本研究观察体外培育牛黄治疗中风痰热闭窍证的临床疗效与安全性。

1 对象与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 中医辨证 痰热闭窍证^[1, 2]主要症状为突然昏仆、不省人事，伴口眼歪斜、半身不遂、语言不利、牙关紧闭、口噤不开、两手握固、大小便闭、肢体强痉、面赤身热、鼻鼾痰鸣、气粗口臭、躁扰不宁，舌红绛、苔黄腻，脉弦滑数。

1.1.2 高血压性脑出血和脑血栓形成诊断标准 参照《神经病学》等^[3, 4]相关的诊断标准。

1.1.3 纳入标准^[3, 4] ①符合上述中医辨证及西医诊断标准者；②年龄 40 岁以上；③病程在 5d 以内者；④具有不同程度的意识障碍者；⑤无短暂性脑缺血发作及腔隙性梗塞、脑栓塞；⑥不兼其他中医证候者；⑦无脑疝或脑出血量不大者；⑧无严重心、肝、肾和造血系统等并发症；⑨无精神病患者；⑩以往未患过脑血管病，无后遗症者。

1.2 临床实施方案^[1, 4] 采用随机单盲对照试验方法，将合格受试者用简单随机方法分配至治疗组与对照组，以 3:1 的比例进行观察。对照药选用天然牛黄。

1.2.1 单盲法的实施 将体外培育牛黄（华中科技大学同济医学院附属同济医院牛黄研究室提供）及天然牛黄（购于武汉药材公司）分别研末，制成胶囊，使外观、性状、颜色及包装完全相同，分别命名为牛黄胶囊 1 号和牛黄胶囊 2 号，其编码由广州中医药大学 DME 中心研究人员控制。两种药物均由专人保管。

1.2.2 治疗方法 所有受试者均在接受目前临床常规药物治疗及护理的基础上加用体外培育牛黄胶囊或天然牛黄胶囊，两组所接受的其他处理措施保持均衡。用药方法：鼻饲或口服。体外培育牛黄胶囊每粒 50 mg、天然牛黄胶囊每粒 50 mg，均每次 2 粒，每日 3 次，疗程 5 d。

1.3 一般资料 合格受试者共 127 例，其中治疗组 95 例，男性 57 例，女性 38 例，对照组 32 例，男性 23 例，女性 9 例。均为住院病人。两组病人的性别、年龄、病程、主要症状体征、实验室检查、CT 检查比较均无显著差异，提示两组具有可比性。

1.4 观测项目^[1, 4]

1.4.1 主要症状体征 重点观察昏迷程度、语言表达、肢体活动、头痛呕吐、颈项强直、体温、血压、脉象、舌象。

1.4.2 中风病情程度计分

①神志状态：神志清醒（0 分），神志恍惚，唤醒后能与人言（2 分），神志迷蒙，嗜睡呼之答不确切（4 分），浅昏迷，刺激仍有反应（6 分），深昏迷，刺激无反应（8 分）。

②语言表达：正常（0 分），一般表达（1 分），说话成句而表达不全（2 分），不能说单词、词组（3 分），语言不能（4 分）。

③上肢：正常（0 分），上举全而肌力差（1 分），上举平肩或略过肩（2 分），上举不能到肩（3 分），不能动或前后略摆动（4 分）。

④下肢：正常（0 分），抬高 45 度以上（1 分），不足 45 度（2 分），摆动能平移（3 分），不能动（4 分）。

1.4.3 实验室检查 血常规、尿常规、大便常规；部分病例检查：心电图、肝、肾功能、头颅 CT 检查。

1.4.4 不良反应监测 主要观察胃肠道反应，如恶心、呕吐、腹痛、腹泻及过敏反应等，治疗中发现其他不良反应者也如实记录。

1.5 疗效判定标准^[1, 4] 疗效判定标准采用尼莫地平方法。基本痊愈： $n \geq 85\%$ ，显效 $n \geq 50\%$ ，有效： $n \geq 20\%$ ，无效： $n < 20\%$ 。

$$\text{疗效指数 } (n) = \frac{\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}}{\text{治疗前积分}} \times 100\%$$

1.6 资料总结与数据处理 试验结束后，所有试验数据输入计算机，采用 EPI INFO 6.0 建立数据库进行管理 & 统计分析。由广州中医药大学第二附属医院药品临床研究基地专业人员进行统计及总结。统计学方法：分类资料用 χ^2 检验，等级资料用 WILCOXON 秩和检验（校正），两样本均数比较用 t 检验。

2 结果

2.1 疗效分析 治疗组愈显率 37.9%，总有效率 86.3%。对照组愈显率 32.2%，总有效率 80.6%。两组比较差异无显著性意义，见表 1。

表 1 两组疗效比较 $n (p/\%)$

组别	n	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	95	8(8.4)	28(29.5)	46(48.4)	13(13.7)
对照组	31	1(3.2)	9(29.0)	15(48.4)	6(19.4)

注：WILCOXON 秩和检验结果， $u = 0.89$ ， $P = 0.37$ 。

治疗 5 d 后, 治疗组与对照组患者的主要症状体征均有较高的消失率, 其中神志恢复更为显著, 分别达 93.68%, 93.56%。两组比较差异无显著性意义。

2.2 实验室检查 ①血常规检测: 治疗组 73 例治疗前白细胞数正常者, 治疗后复查, 2 例高于正常, 对照组 25 例治疗前白细胞数正常者, 治疗后复查, 2 例高于正常。②尿常规检测: 治疗组 76 例治疗前正常者, 治疗后复查, 均正常。对照组 26 例治疗前正常者, 治疗后复查, 1 例异常。③肝功能 (GPT) 检测: 治疗组 54 例治疗前正常者, 治疗后复查, 仍正常, 对照组 24 例治疗前正常者, 治疗后复查, 仍正常。④肾功能 (BUN) 检测: 治疗组 55 例治疗前正常者, 治疗后复查, 1 例高于正常值 (BUN 值为 7.7IU/L)。对照组 22 例治疗前正常者, 治疗后复查, 仍正常。⑤ECG 检查: 治疗组 19 例治疗前正常者, 治疗后复查, 仍为正常。对照组 11 例治疗前正常心电图者, 治疗后复查, 1 例异常。三大常规、肝功能、肾功能和 ECG 等各项检查结果未见明显异常, 两组差异无显著性意义。

2.3 不良反应观察 治疗组用药后有 1 例病人出现呕吐症状, 占 1.1% (1/95), 可能与病情发展有关 (该病人发病 24 d 后死亡), 临床医生认为与试验药物无关。天然牛黄对照组用药第 2 天有 1 例出现胃出血, 占 3.1% (1/32), 立即停药, 用西米替丁对症处理后好转。

3 讨论

目前对中风痰热闭窍证尚无特效治疗方法, 均采用对症治疗。治疗中风关键是镇静、复苏、祛痰、保持呼吸道通畅, 减轻脑水肿, 保护脑细胞和预防感染及其他并发症。而体外培育牛黄与天然牛黄一样, 具有清心、豁痰、开窍、凉肝、息风、解毒功能^[5]。现代药理研究证明, 体外培育牛黄有镇静、抗惊厥、退热、降压^[6]、祛痰、耐缺氧、清除自由基、保护脑细

胞作用^[7, 8]和抗菌消炎作用^[9]。

本试验应用单味体外培育牛黄治疗中风痰热闭窍证 95 例, 有效率 86.3%; 天然牛黄对照组 31 例有效率 80.6%。体外培育牛黄能明显改善中风的系列症状、体征, 尤其是神志恢复更为明显, 治疗 5 d 后神志恢复者达 93.68%。意识障碍是大脑弥漫损伤的表现, 也是导致死亡的原因之一。神志恢复在痰热闭窍证治疗中非常重要, 体外培育牛黄具有减轻缺血缺氧对脑细胞的损伤, 保护脑细胞, 促进大脑功能的恢复, 达到复苏作用^[7, 8]。牛黄有清心、开窍功能, 可以调节中枢神经介质儿茶酚胺的活性, 从而恢复脑干网状结构上行激活功能, 达到醒神复苏的作用^[10]。体外培育牛黄各种成分的药理作用相辅相成, 达到标本兼治、缩短病程、提高治愈率、减少后遗症, 降低死亡率的目的。

参考文献:

- [1] 全国中医内科学会. 卫生部中医急症中风病协作组[J]. 山东中医杂志, 1986, 32(6): 47.
- [2] 王新志, 韩群英. 中华实用中风病大全[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 313-315.
- [3] 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984. 130-156.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S]. 1993. 32-36.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 52.
- [6] 蔡红娇, 张延琳, 丁俊清, 等. 体外培育牛黄治疗牙周炎的临床研究[J]. 中华医学研究杂志, 2003, (6): 43.
- [7] 蔡红娇, 汪世元, 刘烈刚, 等. 体外培育牛黄耐缺氧和消除自由基作用研究[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(6): 20.
- [8] 蔡红娇, 汪世元, 张渝候, 等. 体外培育牛黄治疗流行性乙型脑炎的临床研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2003, 32(6): 604.
- [9] 杜佐华, 蔡红娇, 曾繁典. 体外培育牛黄抗炎作用实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1996, 7(1): 27-29.
- [10] 许再玲. 安宫牛黄丸和肝安治疗重型极重型流行性乙型脑炎 80 例[J]. 浙江中医杂志, 1995, (7): 302.

· 征 订 ·

《山东中医杂志》征订启事

《山东中医杂志》是由山东省卫生厅主管, 山东中医药学会、山东中医药大学主办的高级中医药综合性学术期刊。月刊, 每月 5 日出版, 国内外公开发行。

《山东中医杂志》入选中国中文核心期刊, 中国生物医学核心期刊和中国期刊方阵, 连续两届荣获全国中医药优秀期刊。主要栏目有: 学术探讨、临床报道、临证经验、针灸推拿、中西医结合、实验研究、齐鲁名医名方、短篇报道、医案医话、名医经验、中药园地、综述等。

刊号: ISSN0257-358X, CN37-1164/R。国内邮发代号: 24-044, 国外邮发代号: M826。每册 4 元, 全年 48 元。