

体外培育牛黄与天然牛黄的 2种安宫牛黄丸治疗中风疗效与安全性比较研究*

蔡红娇¹ 张晓琴² 涂晋文³ 谭荣益⁴ 林炳辉⁵ 王奇⁴ 赖世隆⁴

- 1 华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北武汉 430030
- 2 武汉大学中南医院 湖北 430070
- 3 湖北中医学院附属医院 武汉 430070
- 4 广州中医药大学附属第一、第二医院临床药理基地 广东 510417
- 5 福建中医学院附属人民医院, 福建省中医研究院 福州 350000

摘要 与含天然牛黄的安宫牛黄丸对照, 观察体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗中风(痰热闭窍证)的临床疗效及安全性。方法: 采用随机双盲法和随机单盲法。将396例中风患者, 用简单随机方法分为2组, 试验组248例予含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗, 对照组148例予含天然牛黄的安宫牛黄丸治疗; 疗程5d。结果: 2组显效率分别为47.98%、47.97%, 有效率分别为84.68%、84.46%, 2组间比较差异均无显著意义($P > 0.05$); ECG、GPT、BUN、血、尿、大便常规等各项检查表明, 2组病人均未见明显毒副作用和不良反应。结论: 2种牛黄的安宫牛黄丸治疗中风有相同的显著疗效, 体外培育牛黄疗效肯定, 用药安全。

关键词 体外培育牛黄 天然牛黄 安宫牛黄丸 中风 痰热闭窍证 临床试验

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, 临床前药学、药理、毒理和特殊毒理试验结果表明(待发表), 体外培育牛黄与天然牛黄的性状、结构、成分、含量及药效一致, 无明显毒副作用。本试验是采用随机双盲法对照试验和随机单盲对照方法, 观察体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗中风(痰热闭窍证)的临床疗效与安全性。

对象与方法

1 合格受试对象的确定

1.1 中医辨证 中风(痰热闭窍证), 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。^[1,2]

1.2 西医诊断 高血压性脑出血; 脑血栓形成。^[3,4]

1.3 纳入标准 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; ④具有不同程度的意识障碍; ⑤无TIA及腔隙性梗塞、脑栓塞; ⑥无其他中医证候; ⑦无脑疝、脑出血量大者; ⑧无严重心、肝、肾和造血系统等并发症; ⑨无精神病患者。

2 临床实施方案

采用随机双盲对照试验方法和随机单盲对照试验方法。将合格受试者用简单随机方法分为2组, 1期以1:1的比例分为2组各103例, 3期大致以1:3的比例分为对照组45例, 试验组145例进行观察。试验组共248例予含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗, 对照组148例选用含

天然牛黄的安宫牛黄丸, 天津达仁堂生产。

2.1 双盲法与单盲法的实施 由天津达仁堂按安宫牛黄丸处方、工艺, 制成安宫牛黄丸, 分别含体外培育牛黄及天然牛黄, 使外观、性状、颜色及包装完全相同, 分别命名为安宫牛黄丸1号、2号, 其编码由广州中医药大学临床药理基地研究人员控制。2种药物均由各临床参加单位专人保管, 负责发药, 试验结束、数据处理完毕后揭盲。

2.2 治疗方法 所有受试者均在接受目前临床常规治疗及护理的基础上, 试验组加用含体外培育的安宫牛黄丸, 对照组加用含天然牛黄的安宫牛黄丸, 尽量使2组所接受的其他处理措施保持均衡。用法: 鼻饲或口服, 1次1丸, 1d2次。疗程5d。

3 观测项目^[1,4]

3.1 主要症状、体征 重点观察神志变化、头痛呕吐、语言表达、肢体活动。

3.2 中风病情程度计分 ①神志状态: 神志清醒计0分; 神志恍惚, 唤醒后能与人言计2分; 神志迷蒙, 呼之能答但不确切计4分; 浅昏迷(刺激仍有反应)计6分; 深昏迷(刺激无反应)计8分。②语言表达: 正常计0分; 一般表达计1分; 说话成句而表达不全计2分; 只能说单词、词组计3分; 语言不能计4分。③上肢: 正常计0分; 上举全而肌力差计1分; 上举平肩或略过肩计2分; 上举不能到肩计3分; 不能动或仅前后略摆动计4分; ④下肢: 正常计0分; 抬高45°以上计1分; 抬高不足45°计2分; 摆动能平移计3分; 不能动计4分。

3.3 实验室检查 全部病例必检: 血常规、尿常规、大便常规; 部分病例必检: 心电图, 肝、肾功能, 头颅CT检查。

3.4 不良反应观测 主要观察胃肠道反应, 如恶心、呕吐、腹痛、腹泻及变态反应等, 治疗中发现其他不良反应者也应如实记录。

* 体外培育牛黄技术已获国家发明专利, 2001年获湖北省科技发明一等奖, 2002年获国家科技发明二等奖, 2003年获国家中药奖。

4 资料总结与数据处理

试验结束,所有病历汇总至广州中医药大学临床药理基地,输入计算机,采用 EPI INFO 6.0 建立数据库进行管理,最后综合分析评价含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗痰热闭窍证的临床疗效与安全性。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。

结果观察

1 疗效判定标准

疗效判定标准采用尼莫地平方法^[5]: 疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。治疗前满分 20 分。≥85% 为基本治愈; ≥50% 为显效; ≥20% 为有效; < 20% 为无效。

2 可比性检查

2 组治疗前年龄、性别、病程、主要症状、体征、实验室检查、中风病情程度等比较,差异无显著意义,提示 2 组主要因素具有均衡性、可比性。

3 治疗结果

3.1 2 组疗效比较 治疗 5d 后,神志状态、语言表达能力、上肢活动功能、下肢活动功能,2 组都有不同程度改善及复常,试验组改善率分别为 88.02%、68.72%、61.06%、60.44%,对照组分别为 80.43%、72.30%、57.03%、54.61%。试验组 248 例中,显效率为 47.98%,有效率为 84.68%;对照组 148 例,显效率为 47.97%,有效率为 84.46%。2 组间比较,经统计学处理,差异均无显著性意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 例 (%)

组别	基本治愈	显效	有效	无效
试验组 (n = 248)	17(6.85)	102(41.13)	91(36.69)	38(15.32)
对照组 (n = 148)	11(7.43)	60(40.54)	54(36.49)	23(15.54)

3.2 实验室检查 三大常规、GPT、BUN、ECG 等各项检查结果,2 组差异无显著意义 ($P > 0.05$)。

3.2.1 血常规检测 试验组 248 例,治疗前异常 74 例,治疗后复查,异常病例有 9 例未恢复正常;对照组检测 147 例中有 41 例异常,治疗后复查仍有 26 例尚未恢复正常。

3.2.2 尿常规检测 试验组检测 247 例,治疗前异常 61 例,治疗后有 34 例仍未恢复正常;对照组 148 例,其中 43 例异常,治疗后仍有 24 例尚未恢复正常。

3.2.3 大便常规检测 试验组检测 245 例,治疗前 6 例异常,治疗后仍有 1 例未恢复正常;对照组检测 141 例,其中 7 例异常,治疗后仍有 2 例异常。

3.2.4 ECG 检查 试验组检测 242 例,治疗前异常 130 例,治疗后复查仍有 31 例未恢复正常;对照组检测 146 例,其中 63 例异常,治疗后仍有 31 例未恢复正常。

3.2.5 肝功能(GPT)检查 试验组检测 239 例,治疗前 20 例高于正常,治疗后复查仍有 11 例高于正常范围;对照组检测 146 例,其中高于正常 15 例,治疗后 6 例仍高于正常

范围。

3.2.6 肾功能(BUN)检查 试验组检测 239 例,治疗前高于正常范围 26 例,治疗后复查仍有 10 例未恢复正常;对照组检测 147 例,其中高于正常 17 例,治疗后复查有 10 例仍高于正常范围。

3.3 不良反应 试验组 248 例中,出现恶心 3 例,腹泻 1 例,均未停药,症状自行消失;对照组 148 例中出现恶心 1 例,腹胀 2 例,均未停药,症状自行消失。2 组比较差异无显著意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

本研究所选用的具有代表性的安宫牛黄丸,具有清热解毒、镇惊开窍功能。^[6]用体外培育牛黄替代天然牛黄而制成的安宫牛黄丸,观察其治疗中风(痰热闭窍证)临床疗效,并用天然牛黄的安宫牛黄丸作对照,结果 2 组疗效和不良反应比较,差异无显著性意义。提示体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗中风有良好疗效,安全有效。用体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗后神志状态的改善作用优于对照组,意识障碍是大脑弥漫性损伤的表现,是中风死亡的重要原因,神志恢复对痰热闭窍证中风的治疗非常重要。

目前对中风尚无特效治疗方法,均采用对症治疗,关键是镇静复苏、祛痰,保护呼吸通畅,减轻脑水肿,保护脑细胞,抗菌、消炎,预防呼吸道感染及其他并发症等。而实验证明体外培育牛黄及其安宫牛黄丸,均具有镇静、抗惊厥、解热、降压、祛痰、耐缺氧、清除自由基,保护脑细胞的作用^[7-9]和抗菌消炎作用^[10]。安宫牛黄丸对中枢的调节作用^[11,12],对生命中枢有一定的保护作用^[7,11],能降低体温,防止或减少惊厥,减少气管内分泌物,从而减轻脑水肿及脑细胞的损害,促进大脑功能恢复;对细菌病毒有抑制和杀灭作用^[13],能减轻细菌内毒素对脑细胞的损害^[12];且能调节中枢神经递质乙酰胆碱和儿茶酚胺的活性,恢复脑干网状结构上行激活功能^[14]。安宫牛黄丸对大鼠脑干网状结构、大脑皮质神经元活动起到开窍复苏的作用^[15],从而达到减少后遗症、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. 中风病诊治指导原则. 山东中医杂志, 1986, 32(6): 47
- 2 王新志, 韩群英主编. 中华实用中风病大全. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 313~ 315
- 3 王维治主编. 神经病学(全国高等院校教材). 北京: 人民卫生出版社, 1984. 130~ 156
- 4 卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第 2 辑). 北京: 中国医药科技出版社, 1993. 50~ 52
- 5 卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第 1 辑). 北京: 中国医药科技出版社, 1993. 35
- 6 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部(2000 年版). 北京: 化学工业出版社, 2000. 52
- 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. 中药药理与临床, 2003, 19(6): 20~ 22
- 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. 华中科技大学学报(医学版), 2003, 32(6): 604~ 606

9 蔡红娇, 张晓琴. 体外培育牛黄治疗中风的临床研究. 中药药理与临床, 2004, 15(4): 287~ 289
 10 杜佐华, 蔡红娇, 曾繁典. 体外培育牛黄抗炎作用实验. 中药新药与临床药理, 1996, 7(1): 27~ 29
 11 黄红英. 安宫牛黄丸及其类方临床应用和药理研究进展. 福建中医药, 1993, 24(2): 63~ 64

12 虞坚尔, 邱根祥. 安宫牛黄丸在儿科临床运用. 上海中医药杂志, 1994, (5): 18
 13 黄玉芳. 安宫牛黄的研究近况. 南京中医学院学报, 1991, 7(1): 58
 14 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. 浙江中医杂志, 1995, (7): 302~ 303
 15 高峻钰, 刘少君, 张静. 安宫牛黄丸对大鼠中枢神经元的活化作用. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(3): 30~ 41 (收稿日期: 2004- 06- 17)

• 临床报道 •

辨证分型 针药并用治疗中风 48 例分析

凡怀亲

安徽省利辛县中医医院 236700

关键词 中风 开闭 固脱 辨证论治 针灸

分 析

临床资料

1 一般资料

2002年10月—2004年1月, 本院病房收治48例中风病人, 男27例, 女21例; 年龄48~ 81岁, 平均62.65岁; 脑出血28例, 脑梗死20例; 合并高血压者25例, 合并糖尿病3例, 同时合并高血压、糖尿病3例, 合并冠心病4例(其中房颤3例)。

2 诊断分型

48例中风患者根据《中医病证诊断疗效标准》^[1]而确诊, 其中中脏腑6例(脑出血5例, 大面积脑梗死1例), 中经络42例(脑出血23例, 脑梗死19例)。

3 治疗方法

入院后均用清开灵注射液30~ 60ml, 生脉注射液20~ 30ml, 静脉滴注1~ 2周; 尽早给予中药汤剂口服。基本方: 天麻10g, 钩藤10~ 20g, 白芍10~ 20g, 党参10~ 20g, 白术10~ 15g, 石菖蒲10~ 20g, 秦艽10~ 15g, 葛根10~ 20g。风痰入络加胆南星10g, 天竺黄15g; 风阳上扰去党参、白术, 加珍珠母30g, 怀牛膝10~ 20g, 菊花10g, 桑寄生10g, 黄芩10~ 15g; 阴虚风动加龟板10g, 熟地10g, 天冬10g, 龙骨20g, 牡蛎20g; 痰热腑实去白术, 加大黄5~ 10g, 芒硝6g(冲服), 竹沥10g; 气虚瘀络、经头颅CT排除脑出血者加桃仁10g, 红花10g, 川芎10g, 桂枝10g, 并静脉滴注丹参注射液10~ 20ml, 脉络宁20~ 30ml或川芎嗪注射液120~ 200ml; 头颅证实脑出血者加三七3g(冲服)。并配合针灸治疗, 针灸取穴: 瞳子髎、地仓、颊车、曲池、外关、合谷、环跳、委中、足三里、阳陵泉、解溪。风胜加对侧外关、曲池; 痰盛加丰隆; 肝阳暴亢加太冲; 阴虚阳亢加三阴交。

另外, 根据头颅CT提示是脑出血或脑梗死, 适量使用甘露醇脱水、降颅压, 清除自由基, 调整血压, 注意维护心肺功能及水-电解质和酸碱平衡, 合理使用抗生素。

4 治疗结果

参照孟氏标准^[2], 48例中, 治愈10例(占20.8%); 症状及体征消失或明显改善, 如瘫痪其肢体恢复超过2级以上, 语言功能改善, 吐词清晰, 意识障碍恢复2个级别以上; 好转33例(占68.8%); 症状减轻, 如瘫痪其肢体恢复超过1级以上, 语言功能改善, 吐词较治疗前清晰, 意识障碍恢复1个级别以上; 未愈5例(占10.4%); 症状和体征或神经功能障碍无明显改善, 甚或加重。有效率89.6%。住院时间2~ 29d, 平均11.9d。

中风的发生与内脏积损、情志过极、饮食不节、房劳过度、气虚邪中有着密切关系。其病性为本虚标实, 本质为阴阳失调, 气血逆乱。先天不足或后天失养及人体自然衰老, 形成了中风的病理基础——肝肾阴虚。饮食不节, 损伤脾胃, 一则水谷精微不能化生气血, 气虚血亏; 一则脾失健运, 聚湿生痰, 阻碍经络气机。五志过极, 化热生火, 引动肝风, 肝阳暴亢; 热盛伤津, 阴虚肝风内动; 热迫血行, 不循常道, 溢于脉外而瘀, 气虚、痰阻亦可致瘀。出血性中风瘀于脉外, 缺血性中风瘀在脉中。中风虚、火、风、痰、气、血(瘀)六端致病的特性不同, 阴阳失调、气血逆乱的程度迥异, 故出现中风病位浅深不一, 病情轻重不同。中经络病位浅, 病情轻, 神志清楚; 中脏腑病位深, 病情重, 神志不清, 其有闭、脱之分, 闭又有阳闭、阴闭之别。据临床观察, 闭证中阳闭较险; 脱证为阴阳不相维系, 孤阴、孤阳独越于外, 更是险中之险。闭、脱可以相互转化, 均系重危之症。中经络、中脏腑亦可互换。中脏腑转为中经络, 病情好转, 反之, 中风恶化。故于病情不稳定期以清开灵注射液静脉滴注, 以清热解毒、醒脑开窍, 既治疗痰火闭窍, 又能预防已病转闭; 生脉注射液静脉滴注益气养阴, 益气以固摄, 养阴而维系阳气, “阴平阳秘, 以平为期”, 既治元气衰败之脱证, 又可预防已病转脱。同时根据闭、脱的有无、轻重, 灵活掌握清开灵注射液、生脉注射液的用量, 以求佳效。既闭或以闭为主者, 先用、重用清开灵注射液; 已脱或以脱为主者先用、重用生脉注射液。病情稳定期辨证论治更能突出中医特色。中风治疗重点在“风、虚、痰”, 基本方中, 天麻、钩藤平息肝风(内风), 潜肝阳; 秦艽、葛根祛风邪(外风); 白芍柔肝制阳; 党参、白术益气健脾, 燥湿; 石菖蒲开窍化湿, 与党参、白术合用绝湿痰之源。风痰入络加法半夏、胆南星、天竺黄增强祛风化痰之力; 风阳上扰去党参、白术, 加菊花、黄芩清泻肝热, 珍珠母潜阳, 怀牛膝、桑寄生补肝肾, 引血下行, 使上扰之阳得遏; 阴虚风动加龟板、熟地、天冬、龙骨、牡蛎滋阴潜阳; 痰热腑实去白术温燥, 加大黄、芒硝通腑泄热, 竹沥清热化痰; 气虚络瘀(非脑出血者)加桃仁、红花、桂枝及静脉滴注丹参注射液等化痰通络, 脑出血者加三七止血不留瘀。取少阳、阴明经穴, 疏通经络。根据病证所偏, 随证加减, 更适病情。

参考文献

1 国家中医药管理局发布. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994. 24~ 25
 2 孙墨. 地黄饮子为主治疗脑梗死 29 例. 中医杂志, 2000, 41(4): 203

(收稿日期: 2004- 05- 14)