

· 专家共识 ·

# 心脑宁胶囊治疗动脉粥样硬化性心血管疾病临床应用专家共识

陆 峰<sup>1</sup>, 胡元会<sup>2</sup>, 陈志刚<sup>3</sup>, 卢健棋<sup>4</sup>, 戴小华<sup>5</sup>, 符德玉<sup>6</sup>, 苗华为<sup>7</sup>, 陈 明<sup>8</sup>, 周卫东<sup>9</sup>, 韩祖成<sup>10</sup>, 杨东东<sup>11</sup>, 王振涛<sup>12</sup>, 杜廷海<sup>13</sup>, 杨锡燕<sup>14</sup>, 陈 颖<sup>15</sup>, 张 艳<sup>16</sup>, 白 雪<sup>17</sup>, 许 滔<sup>18</sup>, 徐 浩<sup>19</sup>, 王永霞<sup>13</sup>, 王佑华<sup>20</sup>, 王庆高<sup>4</sup>, 褚瑜光<sup>2</sup>, 何志义<sup>21</sup>, 田 颖<sup>1</sup>, 陆 芳<sup>19</sup>, 伊博文<sup>19</sup>

1. 山东中医药大学附属医院心内科 国家中医临床研究基地, 山东 济南 250014
2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053
3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078
4. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023
5. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031
6. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437
7. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011
8. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400042
9. 煤炭总医院, 北京 100028
10. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003
11. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072
12. 河南省中医院, 河南 郑州 453003
13. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450099
14. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
15. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021
16. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032
17. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646699
18. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550003
19. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091
20. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200126
21. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110122

**摘 要:** 本共识建立了成人动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 高危人群规范应用心脑宁胶囊以提升疗效的关键流程, 概述了心脑宁胶囊的中医配伍理论、药学和药理研究特性, 界定了心脑宁胶囊的精确适用人群、干预时机、病证疗效特点及优选应用方案, 归纳了心脑宁胶囊的不良反应、使用禁忌、注意事项及非临床安全性等相关证据。本共识适合 ASCVD 相关专业领域的执业医师、执业中医师和执业中西医结合医师使用。

**关键词:** 心脑宁胶囊; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 气滞血瘀证; 行气活血; 专家共识

**中图分类号:** R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)11-2863-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.002

## Experts consensus statement on Xinnaoning Capsule in clinical practice of atherosclerotic cardiovascular disease

LU Feng<sup>1</sup>, HU Yuan-hui<sup>2</sup>, CHEN Zhi-gang<sup>3</sup>, LU Jian-qi<sup>4</sup>, DAI Xiao-hua<sup>5</sup>, FU De-yu<sup>6</sup>, MIAO Hua-wei<sup>7</sup>, CHEN Ming<sup>8</sup>, ZHOU Wei-dong<sup>9</sup>, HAN Zu-cheng<sup>10</sup>, YANG Dong-dong<sup>11</sup>, WANG Zhen-tao<sup>12</sup>, DU Ting-hai<sup>13</sup>, YANG Xi-yan<sup>14</sup>, CHEN Ying<sup>15</sup>, ZHANG Yan<sup>16</sup>, BAI Xue<sup>17</sup>, XU Tao<sup>18</sup>, XU Hao<sup>19</sup>, WANG Yong-xia<sup>13</sup>, WANG You-hua<sup>20</sup>, WANG Qing-gao<sup>4</sup>, CHU Yu-guang<sup>2</sup>, HE Zhi-yi<sup>21</sup>, TIAN Ying<sup>1</sup>, LU Fang<sup>19</sup>, YI Bo-wen<sup>19</sup>

收稿日期: 2020-05-14

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究 2018 年度重点专项 (2018YFC1707402)

作者简介: 陆 峰 (1972—), 男, 主任医师、博士研究生导师, 从事中医心病学研究。Tel: (0531)68616063 E-mail: wangjianlufeng@163.com

1. Department of Cardiology of Affiliated Hospital of Shandong University of traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Base of TCM, Jinan 250014, China
2. Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China
3. Oriental Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China
4. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China
5. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China
6. Yueyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China
7. Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China
8. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China
9. Coal General Hospital, Beijing 100028, China
10. Shaanxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710003, China
11. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China
12. Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 453003, China
13. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China
14. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
15. Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China
16. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China
17. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Luzhou 646699, China
18. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China
19. Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China
20. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200126, China
21. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110122, China

**Abstract:** This consensus established the atherosclerotic process in the adult cardiovascular disease (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) high-risk groups use of Xinnaoning capsule in order to enhance the curative effect of key process, summarized the compatibility theory of traditional Chinese medicine, the pharmaceutical and pharmacological research characteristics of Xinnaoning Capsule, defined the accurate applicable people, the intervention time and curative effect of disease characteristics and optimization solutions of Xinnaoning Capsule, summarized the adverse reactions, taboo, matters needing attention, and non-clinical safety and other relevant evidence of Xinnaoning Capsule. This consensus is suitable for practicing physicians, practicing physicians of traditional Chinese medicine, and practicing physicians of integrated traditional Chinese and Western medicine in ASCVD related professional fields.

**Key words:** Xinnaoning Capsules; atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD; *qi* stagnation and blood stasis syndrome; moving *qi* and activating blood; experts consensus statement

心脑宁胶囊是贵州景诚制药有限公司研制生产的“行气活血”类中成药代表制剂。2002 年依据原国家三类新药要求,对心脑宁胶囊的原质量标准、安全性、药效学和临床资料等重新加以梳理,通过国家药品监督管理局审查,将该药原收载于《国家中成药药品标准汇编》内科分册的中成药地标升为国标,获得新批准文号(国药准字 Z20025697);2004 年心脑宁胶囊获得发明专利(专利号 ZL 02127973.X,证书号:第 156756 号);2009 年、2017 年和 2019 年心脑宁胶囊被连续收入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》行气活血剂(乙类);2014 年对心脑宁胶囊的生产工艺加以改

良,提升其质量标准后被收录入《中国药典》2015 年版。

本共识为中华中医药学会立项的技术文件,在中华中医药学会标准化办公室的指导、监督下制订、实施并发布(GS/CACM265-2019)。

## 1 药物基本信息

### 1.1 心脑宁胶囊组方理论

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)尽管临床表现各异,但病位皆在血脉,病因病机均为气机郁滞、瘀血内停或痰浊中阻,致血脉痹涩、阳气内遏,久而气滞、血瘀、痰浊、寒凝、热毒等互为因果,渐次加重,累及全身;其治则当为“异病同治”

和“急则治标、缓则治本”，其治法常用行气活血、化痰散结、通阳宣痹或益气养阴温阳等。鉴于 ASCVD 事件的共同病理生理机制<sup>[1]</sup>主要为斑块破裂诱发的急性血栓形成，契合“瘀滞内结”“血不循经”“污秽之血”等血瘀证病机，血瘀证和活血化瘀逐渐成为公认的 ASCVD 中医主流理法方药。

心脑宁胶囊的处方组成为银杏叶、丹参、小叶黄杨、薤白、大果木姜子。处方中以经典活血中药银杏叶为君药：其味甘、苦、涩，性平，归心、肺经，功能为敛肺平喘、活血化瘀、通络利脉、止痛。以常用活血中药丹参和行气中药薤白为臣药：丹参味苦，性微寒，归心、肝经，功能为活血通络、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神；薤白味辛、苦，性温，功能为通阳散结、行气导滞、化痰散寒，《本草纲目》言其能“治少阴病厥逆泄痢，及胸痹刺痛”。以贵州习用行气药小叶黄杨和贵州苗族、布依族民间常用药大果木姜子（学名米槁）为佐使剂：小叶黄杨味苦，性平，功能为祛风除湿、行气止痛、活血通络，其有效成分环维黄杨星 D（黄杨宁）系从黄杨科植物小叶黄杨中提取的一种生物碱，具有良好的抗心律失常的作用，大果木姜子最早著录于《本草纲目拾遗》“樟梨，即樟树子也，大者为贵，小者次之。云可治心胃脘痛，服之立效”，文中大者即为本品，服之立效，说明其止痛效果甚好且起效迅速，现代药理学研究证明了其具有抗心律失常、治疗心脑血管缺血缺氧等作用，应用经验也表明心脑宁胶囊能够快速缓解胸闷胸痛、头痛、头晕等症状与大果木姜子中所含的挥发油成分密切相关。

心脑宁胶囊的组方特点：活血行气并重，以经典活血药“银杏叶”“丹参”灵活配伍经典行气药“小叶黄杨”，相辅相成，气行血则行，行气亦利于痰浊消散，从而使瘀血得去，痰浊得消失，经络得通，又增强了活血化瘀功效。主流中药药味确保疗效，加入经典苗药“大果木姜子”，与“小叶黄杨”“薤白”协同增效，使整方的止痛和改善头晕症状的起效更迅速。纯植物药物组方，未选用易产生燥热和肠胃刺激的动物类成分，各药性味以寒热温凉四气合理搭配，整体药性为温性，不用冰片等寒性药物，对体虚便溏患者等影响极小，适合长期服用，依从性好。

综上所述，心脑宁胶囊以“活血行气并重、兼有导滞化痰”为突出证效特征，是经典中药与习用民族药的增效结合，具有缓解症状确切、起效迅速且

安全性高的突出应用特点，适用于气滞血瘀并重、血脉痹阻所致的冠心病与动脉硬化等常见 ASCVD。

## 1.2 心脑宁胶囊药学研究

心脑宁胶囊含总黄酮醇苷、银杏内酯、银杏酮酯、丹参酮、大果木姜子油、黄杨宁生物碱多种生物活性物质<sup>[2]</sup>。原质量标准只控制方中银杏叶和大果木姜子的质量，经采用薄层色谱法对薤白、小叶黄杨进行定性鉴别和高效液相色谱法测定丹酚酸 B、人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 含量的定性定量分析方法，更好地检定了其生产质量<sup>[3-4]</sup>；基于耐缺氧能力的生物活性测定方法可直接测定药物有效性，更有效地控制其内在质量<sup>[5]</sup>。

## 1.3 心脑宁胶囊药理研究

心脑宁胶囊具有改善局部心肌缺血，减少心肌耗氧量，降低动脉硬化指数，通过血脑屏障、抑制血栓形成和改善微循环等药理作用，对急性脑缺血也有保护作用<sup>[2]</sup>。

## 1.4 心脑宁胶囊毒理学研究

1.4.1 急性毒性实验 昆明小鼠 ig 予以心脑宁胶囊浸膏的最大耐受量为 20 g/kg，相当于生药量 100 g/kg，为临床成人用量的 1 000 倍；20 只小鼠给药后，未出现异常反应，行为活动及摄食均如常，被毛有光泽，无稀便，7 d 内均无死亡，说明本品口服安全性较大，无急性毒性反应。

1.4.2 长期毒性实验 SD 大鼠连续 24 周（每日 1 次，每周 6 次）均予以等体积、不同浓度的心脑宁胶囊溶液 ig 给药，高剂量组为 4 g/kg、中剂量组为 2 g/kg、低剂量组为 1 g/kg（分别相当于成人临床用量的 60、30、15 倍），对照组给予等体积蒸馏水，停药后再观察 4 周发现：与对照组相比，心脑宁各剂量组大鼠的摄食量、体质量和脏器系数未出现显著性差异，血常规、血液生化指标和病理检查未见与药物相关的异常，表明其在长期毒性实验中未表现出明显的毒性作用，安全性良好。

1.4.3 制剂安全性实验 心脑宁胶囊的小鼠、大鼠、豚鼠、家兔主动和被动过敏实验，均未发现有过敏反应，且在其临床用药最大剂量（20 g/kg）的实验观察中均未见溶血、刺激性反应。

## 2 临床问题清单

临床问题清单见表 1。

## 3 临床应用建议

### 3.1 证据分级与推荐强度

为便于综合性医院和基层医疗机构的西医类别

表 1 临床问题

Table 1 Clinical problems

序号	临床问题	票数	投票轮数
1	心脑宁胶囊可用于冠心病的亚型		1
	•急性冠状动脉综合征后状态	28	
	•稳定型心绞痛	28	
	•冠状动脉微血管疾病	17	
	•无症状心肌缺血	15	
2	心脑宁胶囊可用于动脉硬化的亚型		1
	•颈动脉内中膜增厚、斑块或狭窄	24	
	•TIA	25	
	•缺血性脑卒中急性期	22	
	•缺血性脑卒中恢复期	22	
	•缺血性脑卒中后遗症期	22	
	•既往有缺血性脑卒中既往史但无明显后遗症	26	
	•慢性脑缺血	27	
	•后循环缺血	21	
3	心脑宁胶囊用于共病治疗		1
	•稳定性冠心病合并颈动脉内中膜增厚、斑块或狭窄	27	
	•稳定性冠心病合并 TIA、缺血性脑卒中	20	
	•稳定性冠心病合并慢性脑缺血、后循环缺血	19	
	•急性冠状动脉综合征后状态合并颈动脉内中膜增厚、斑块或狭窄	25	
	•急性冠状动脉综合征后状态合并 TIA、缺血性脑卒中	16	
	•急性冠状动脉综合征后状态合并慢性脑缺血、后循环缺血	19	
4	心脑宁胶囊的长期安全性与药物相互作用	26	1

执业医师正确理解共识内容，对相关合理用药的证据推荐类别采用《中国高血压防治指南 2018 年修订版》的表述方式<sup>[6]</sup>：应该应用（证据充分）；建议应用（证据相对充分）；考虑应用（证据不充分）；不建议应用（没有临床证据）。证据的推荐类别和推荐强度分别见表 2、3。

表 2 证据推荐类别<sup>[6]</sup>

Table 2 Category of evidence recommendation

推荐类别	定义	建议使用的表述
I 类	证据和（或）总体一致认为，该治疗或方法有益、有用或有效	推荐/有指征
II 类	关于该治疗或方法的用途/疗效，证据不一致和（或）观点有分歧	
IIa 类	证据/观点倾向于有用/有效	应该考虑
IIb 类	证据/观点不足以确立有用/有效	可以考虑
III 类	证据和（或）专家一致认为，该治疗或方法无用/无效，在某些情况下可能有害	不推荐

表 3 证据推荐等级<sup>[7]</sup>

Table 3 Class of evidence recommendation

证据强度	定义
A	数据来自多项随机对照临床试验或由随机对照临床试验组成的荟萃分析
B	数据来自单项随机临床试验或多个大型非随机对照研究
C	数据来自专家共识和（或）小规模研究、回顾性研究或注册研究

通过对心脑宁胶囊治疗冠心病和动脉硬化的相关临床试验、Meta 分析和系统综述进行严格筛选与质量评价,甄选出相对较为可靠的现阶段最佳证据,分别应用 RAND/UCLA 合适度检测方法、定性调查问卷、定量调查问卷、共识会议法 + GRADE 方法,形成心脑宁胶囊临床应用的关键问题,其主要目的是凝练精确效应特点,推荐具有循证医学证据、体现中医特色优势的应用建议,促进各级各类医师的规范、安全和精确用药,现已就心脑宁胶囊临床应用的主要问题达成以下共识。

### 3.2 心脑宁胶囊说明书范围内的适应症与用法用量

心脑宁胶囊功能主治:活血行气、通络止痛,用于气滞血瘀的胸痹、头痛、眩晕,症见:胸闷刺痛,心悸不宁,头晕目眩等,以及冠心病、动脉硬化见上述症状者。

心脑宁胶囊用法用量:口服,每次 2~3 粒,每日 3 次。

### 3.3 心脑宁胶囊适用的证候范畴(证效优势)

心脑宁胶囊同时解决“寒、痰、瘀、滞”等四大致病因素,具有“气血双行、心脑并治、标本兼治”的功效特点,适用于气滞血瘀并重之证。

临床应用建议 1:心脑宁胶囊可显著改善胸痛症状(I, A)。

一项纳入 10 项随机对照研究、1 189 例冠心病心绞痛患者的系统评价结果显示<sup>[8]</sup>,心脑宁胶囊联合常规西药治疗较常规西药治疗的证候改善显著[OR = 3.46, 95% CI (2.14, 5.61), 3 项研究,  $I^2 = 0\%$ , 468 例,  $P < 0.000\ 01$ ]。

临床应用建议 2:心脑宁胶囊可改善眩晕、耳鸣等症状(IIa, C)。

单中心随机临床试验显示,与口服尼莫地平相比,单用心脑宁胶囊治疗 8 周,可显著改善慢性脑供血不足所致的眩晕、耳鸣等症状<sup>[9]</sup>;与复方丹参片联合 B 族维生素相比,心脑宁胶囊联合 B 族维生素可显著提高对神经性耳鸣的临床疗效(耳鸣缓解率 81.6% vs 47.4%,  $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。

临床应用建议 3:心脑宁胶囊可缓解头痛症状(IIb, C)。

### 3.4 心脑宁胶囊适用的疾病领域(病效特色)

3.4.1 冠心病 心脑宁胶囊临床研究文献的干预对象主要集中于慢性稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛。

临床应用建议 4:心脑宁胶囊用于冠心病和(或)合并血脂异常人群,可单用或联合治疗稳定型

心绞痛,或联合治疗不稳定型心绞痛(I, A),以显著减轻心绞痛疼痛程度、减少心绞痛发作次数和缩短心绞痛持续时间,降低炎症反应,还可以改善缺血心电图、提高运动耐量和生活质量等,并可降低三酰甘油并升高高密度脂蛋白(IIb, C),疗程不低于 2 周,推荐长期应用。

系统评价结果显示<sup>[8]</sup>,心脑宁胶囊的抗心绞痛疗效[MD = 3.13, 95% CI (1.93, 5.08), 4 项研究,  $I^2 = 0\%$ , 414 例,  $P < 0.000\ 01$ ]和临床总疗效[OR = 2.86, 95% CI (1.70, 4.83), 3 项研究,  $I^2 = 0\%$ , 共 416 例,  $P < 0.000\ 1$ ]均显著优于单纯常规化学药治疗。

多个单中心随机临床试验显示,在常规化学药治疗基础上加服心脑宁胶囊 4 周<sup>[11]</sup>~8 周<sup>[12]</sup>,可有效改善稳定型心绞痛患者的发作次数和持续时间;在常规西药治疗基础上加服心脑宁胶囊 2 周<sup>[13]</sup>~4 周<sup>[14]</sup>,可有效改善不稳定型心绞痛患者的发作次数和持续时间;在常规西药治疗基础上加服心脑宁胶囊 8 周<sup>[15]</sup>,可有效改善经皮冠状动脉介入治疗术后心绞痛气滞血瘀证患者的心绞痛症状和胸痛、胸闷、心悸、气短等证候。

单中心随机临床试验( $n = 86$ )显示<sup>[16]</sup>,与辛伐他汀(40 mg 晚口服)相比,单用心脑宁胶囊治疗患者 12 周,可显著降低血脂血症患者的总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇,显著升高高密度脂蛋白胆固醇,并显著改善眩晕、头重、胸闷、气短、体倦等症状。

临床应用建议 5:心脑宁胶囊最大剂量(4 粒、每日 3 次)可用于联合抗心绞痛治疗,以进一步改善胸闷、气短、乏力、心悸等症状,疗程不低于 4 周(IIb, C)。

观察性研究( $n = 69$ )显示<sup>[17]</sup>,心脑宁胶囊(4 粒、每日 3 次)联合硝酸异山梨酯(10 mg、每日 3 次)可进一步改善不稳定型心绞痛患者的胸闷、气短、乏力、心悸等证候疗效。

### 3.4.2 动脉硬化 动脉硬化包括 3 种病理类型:

大、中动脉粥样硬化;小动脉硬化和微小动脉玻璃样变;中等的大动脉中层钙化。一般认为,对可导致短暂性脑缺血发作(TIA)、脑卒中等急性脑循环功能障碍及慢性脑缺血症状,但临床表现又与单纯 TIA、脑卒中及血管性痴呆等有所不同,特别是既往有 TIA 或轻症脑卒中病史而无明显后遗症时,诊断“动脉硬化症”更为恰当。因此,目前

保留“脑动脉硬化”诊断有利于早期防治脑卒中。

临床应用建议 6: 心脑宁胶囊适用治疗的脑动脉硬化主要为动脉粥样硬化源性卒中, 包括 TIA、缺血性脑卒中, 或有缺血性脑卒中既往史但无明显后遗症、后循环缺血、慢性脑缺血 (IIa, C)。

临床应用建议 7: 心脑宁胶囊用于慢性脑缺血、脑梗死恢复期、后遗症期或具有颈动脉斑块等高危因素的动脉粥样硬化源性卒中人群, 可改善记忆力、语言障碍、肢体运动障碍、吞咽动作、生活能力和不良情绪 (IIa, C)。

与口服尼莫地平相比, 单用心脑宁胶囊治疗 8 周, 可进一步提高慢性脑供血不足患者的脑平均脑血流速度 ( $V_m$ ), 从而增加脑部供血<sup>[9]</sup>。自身对照研究 ( $n=57$ ) 显示, 单用心脑宁胶囊干预无症状颈动脉斑块 (局限性回声结构突出管腔, 厚度  $1.3\text{ mm}$ ) 6 个月, 可降低颈动脉内中膜厚度 [ $(1.6 \pm 0.3)\text{ mm}$ ,  $P < 0.05$ ], 具有稳定斑块作用<sup>[18]</sup>。单中心随机临床试验 ( $n=60$ ) 显示, 与常规治疗、康复训练和二级预防等综合干预措施相比, 加用心脑宁胶囊 6 个月, 可进一步改善脑梗死偏瘫患者的神经功能缺损 (NIHSS) 评分、肢体运动功能 Brunnstrom 分级和 Barthel 氏指数评定的日常生活能力, 有助于辅助康复训练治疗, 恢复肢体残障后功能<sup>[19]</sup>。

临床应用建议 8: 心脑宁胶囊早期用于血管性轻度认知障碍 (VCIND) 人群, 可改善认知功能, 疗程不低于 6 个月 (IIb, C)。

单中心随机临床试验 ( $n=80$ ) 显示, 与口服尼莫地平相比, 单用心脑宁胶囊治疗 6 个月, 可进一步改善 VCIND 患者的简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 评分和蒙特利尔认知评估 (MoCA) 评分, 可能与其有效促进脑部血液循环和改善脑功能等机制相关<sup>[20]</sup>。

临床应用建议 9: 心脑宁胶囊可用于心房颤动合并脑栓塞, 以改善神经功能缺损评分, 疗程不低于 4 周 (IIb, C)。单盲随机临床试验 ( $n=300$ ) 显示, 心脑宁胶囊 (3 粒、每日 3 次) 联合阿司匹林 ( $100\text{ mg/d}$ ) 治疗 4 周, 可显著改善心房颤动合并脑栓塞患者的症状、心室率与神经功能缺损评分 ( $P < 0.05$ )<sup>[21]</sup>。

3.4.3 冠心病合并脑卒中 临床应用建议 10: 心脑宁胶囊可用于急性脑梗死合并冠心病人群, 以增强抗心肌缺血作用, 疗程不低于 4 周 (IIb, C)。

单中心随机临床试验 ( $n=58$ ) 显示, 在急性脑

梗死的常规处理 (调整血压、血糖、防治并发症等) 和抗心肌缺血常规治疗 (口服硝酸酯) 基础上, 加用心脑宁胶囊治疗 4 周, 可进一步缓解患者胸闷、胸痛、气短、乏力等非特异性症状的发作次数和发作时间<sup>[22]</sup>。

临床应用建议 11: 心脑宁胶囊可用于 ASCVD 的多血管床“共病”状态, 如稳定性冠心病合并颈动脉斑块患者, 以稳定动脉粥样硬化易损斑块, 疗程不低于 2 年 (IIb, C)。系统评价结果显示<sup>[8]</sup>, 心脑宁胶囊治疗后 C-反应蛋白可较对照组平均降低  $3.25\text{ mg/L}$ 。

3.4.4 其他心血管疾病 临床应用建议 12: 心脑宁胶囊可用于联合治疗室性早搏, 以提高抗心律失常疗效, 疗程不低于 4 周 (IIb, C)。

观察性研究 ( $n=90$ ) 显示<sup>[23]</sup>, 心脑宁胶囊 (3 粒、每日 3 次) 联合美托洛尔 ( $12.5 \sim 25\text{ mg/次}$ , 2 次/d) 治疗 4 周, 静息心电图、24 h 动态心电图的室性早搏平均次数改善情况均明显优于单用美托洛尔组, 其机制可能与改善心率变异性<sup>[24]</sup>相关。

临床应用建议 13: 心脑宁胶囊可用于联合治疗射血分数降低心力衰竭, 以改善心功能 NYHA 分级、运动耐量及利钠肽 (BNP) 水平; 也可用于联合治疗射血分数保留心力衰竭, 以改善 BNP 水平, 疗程均不低于 8 周 (IIb, C)。

观察性研究 ( $n=94$ ) 显示<sup>[25]</sup>, 心脑宁胶囊 (3 粒、每日 3 次) 联合常规药物 (利尿剂、洋地黄、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等) 治疗 8 周, 可显著改善心功能 NYHA 分级、左室射血分数、6 min 步行距离及 BNP 水平 (较基线下降  $30\% \sim 50\%$ ), 提高了患者的生活质量。观察性研究 ( $n=50$ ) 显示<sup>[26]</sup>, 心脑宁胶囊 (3 粒、每日 3 次) 联合常规药物 (利尿剂、洋地黄、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂等) 治疗 8 周, 可显著改善舒张性心力衰竭患者的 BNP 水平 ( $P < 0.05$ )。

### 3.5 介入用药时机

临床应用建议 14: 胸痛急性期于发作时尽早服用 3 粒, 发作终止后再服用 1~3 个月; 胸痛缓解期服用至少 6 个月, 推荐长期服用 (IIa, B)。

临床应用建议 15: 眩晕、头痛发作期于发作时尽早服用 3 粒, 发作终止后再服用至少 1 个月; 眩晕、头痛缓解期应至少服用 3~6 个月; 对每月 2 次以上发作且伴失能患者, 可预防性治疗 6 个月。

(IIb, C)。

### 3.6 推荐治疗方案

临床应用建议 15 : (1) 治疗剂量为 3 粒/次、每日 3 次, 无特殊原因建议连续服用; (2) 预防剂量为 2 粒/次、每日 3 次, 或 3 粒/次, 每日 2 次, 无特殊原因建议连续服用; (3) 经验剂量为 4 粒/次、每日 3 次, 适用于病情较重者, 疗程最低 4 周或遵医嘱。(4) 精确适应症: 急性冠状动脉综合征后状态、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛; 颈动脉斑块、颈动脉狭窄、TIA、缺血性脑卒中或后循环缺血、慢性脑缺血<sup>[27-29]</sup>。

## 4 安全性建议

### 4.1 临床不良反应

临床应用建议 16 : 心脑宁胶囊临床应用 6 个月内的短期安全性良好, 与中西药物的相互作用较少; 其药物不良反应主要为偶发腹胀、恶心、腹泻等轻度胃肠道反应, 餐后服用可有效缓解; 其他罕见不良事件多为轻度或一过性, 不影响继续使用(IIa, C)。

大多数临床随机对照研究中<sup>[8-26]</sup>, 未报告心脑宁胶囊不良事件发生情况, 且治疗前后 3 大常规、肝肾功能等均无明显改变。

一项单中心随机对照试验报道<sup>[30]</sup>, 心脑宁胶囊联合硫酸氢氯吡格雷治疗组( $n=48$ )出现 1 例胃部不适, 未发生并发症, 未进行处理自行转好。

另一项单中心随机临床试验报道<sup>[31]</sup>, 心脑宁胶囊治疗的 30 例晚发性抑郁患者中出现 9 例次轻度、一过性药物不良反应, 继续治疗或经对症处理后均可耐受, 无需减药或停药, 其不良反应率与度洛西汀对照组相比, 差异无显著性( $P>0.05$ )。

此外, 有服用心脑宁胶囊后出现荨麻疹样皮疹并神经系统反应的个案报道<sup>[32]</sup>。

### 4.2 禁忌症

临床应用建议 17 : 除产品说明书已明确的“孕妇禁用”外, 未见其他的禁忌症公开文献报道, 建议心脑宁胶囊的相对禁忌症为活动性病理性出血(如消化性溃疡出血)及出血性疾病、1 个月内有重大创伤或颅脑手术病史、3 个月内有脑出血或蛛网膜下腔出血病史(IIa, C)。

## 5 结语

本共识表明, 心脑宁胶囊对冠心病、颈动脉斑块等多血管床 ASCVD 具有良好的疗效和安全性。伴随临床经验与临床研究的逐步积累, 心脑宁胶囊的应用领域也将不断拓展, 本共识将依据未来更多

的循证医学证据不断加以修正。

利益冲突说明: 无。

本共识负责起草单位: 山东中医药大学附属医院。

本共识参加起草单位: 中国中医科学院广安门医院、北京中医药大学东方医院、广西中医药大学第一附属医院、安徽中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、河北省中医院、重庆医科大学附属第一医院、煤炭总医院、陕西省中医医院、成都中医药大学附属医院、河南省中医院、河南中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第一附属医院、长春中医药大学附属医院、辽宁中医药大学附属医院、西南医科大学附属中医医院、贵州中医药大学第二附属医院、中国中医科学院西苑医院、上海中医药大学附属龙华医院、中国医科大学附属第一医院。

共识特聘指导专家: 孙塑伦。

共识专家组: 陆峰、胡元会、陈志刚、卢健棋、戴小华、符德玉、苗华为、陈明、周卫东、韩祖成、杨东东、王振涛、杜廷海、杨锡燕、陈颖、张艳、白雪、许滔、徐浩、王永霞、王佑华、王庆高、褚瑜光、何志义、田颖、陆芳、伊博文。

共识工作组: 陆峰、王佑华、王庆高、褚瑜光、田颖、郭英花。

共识主要起草人: 陆峰、胡元会、陈志刚。

## 参考文献

- [1] 陈可冀, 李连达, 翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 1-2.
- [2] 安宇, 何庆勇. 心脑宁胶囊的组成药物的药理作用和临床应用 [J]. 北京医学, 2015, 37(1): 103-104.
- [3] 申瑾, 张志宇. 心脑宁胶囊的质量控制 [J]. 北方药学, 2015, 12(10): 6-8.
- [4] 冯锁民, 董建军, 付鹏飞, 等. 高效液相色谱法测定心脑宁胶囊中人参皂苷  $R_{g1}$  的含量 [J]. 药物分析杂志, 2006(7): 1006-1007.
- [5] 郭婷, 董永喜, 何峰, 等. 基于耐缺氧能力检测的心脑宁胶囊质量控制方法研究 [J]. 中外医疗, 2017, 36(35): 12-15.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [7] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendation [J]. *BMJ*, 2004, 328: 1490-1497.

- [8] 于美丽, 张贺, 张艳, 等. 心脑宁胶囊治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(6): 2835-2836.
- [9] 雷晋. 心脑宁胶囊治疗气滞血瘀型慢性脑供血不足的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(28): 105-106.
- [10] 朱正山. 心脑宁胶囊治疗神经性耳鸣的疗效观察 [J]. 中国处方药, 2016(6): 108-109.
- [11] 邢湘君. 心脑宁治疗冠心病稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(35): 20-21.
- [12] 雷晋. 心脑宁胶囊治疗气滞血瘀型冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2012, 14(6): 803-804.
- [13] 耿彬, 苗华为, 何红涛, 等. 心脑宁胶囊治疗冠心病不稳定心绞痛的临床研究 [J]. 北京医学, 2014, 36(11): 955-957.
- [14] 张焕鑫, 赵金河. 心脑宁胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 中国处方药, 2015, 13(10): 3-4.
- [15] 戎光, 刘玥, 宋元明. 心脑宁胶囊治疗冠状动脉支架植入术后复发心绞痛的临床研究 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43(10): 994-996.
- [16] 于书香, 陶睿. 心脑宁胶囊治疗血脂代谢异常的临床疗效及安全性观察 [J]. 北京医学, 2015, 37(2): 197-199.
- [17] 戴民. 心脑宁胶囊对冠心病心肌缺血 69 例分析 [J]. 心理医生, 2015, 21(10): 119-120.
- [18] 王翠兰, 李东晓. 心脑宁胶囊对无症状性颈动脉斑块的影响 [J]. 北京医学, 2015, 37(2): 203-204.
- [19] 陈兵, 陈娟. 心脑宁胶囊在脑梗死偏瘫患者治疗和康复中作用的研究 [J]. 北京医学, 2015, 37(2): 200-201.
- [20] 郭明冬, 薛庆辉, 安玉凤. 心脑宁胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍的疗效观察 [J]. 北京医学, 2015, 37(1): 97-99.
- [21] 郑大为, 靳宏光, 刁燕春, 等. 心脑宁胶囊治疗心房纤颤合并脑梗塞 300 例临床观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(8): 100.
- [22] 王淑娟, 黄勇军, 张艳丽, 等. 心脑宁胶囊治疗急性脑梗死合并心肌缺血的临床疗效观察 [J]. 北京医学, 2015, 37(2): 202-203.
- [23] 高东峰, 王晓红. 美托洛尔联合心脑宁胶囊治疗室性早搏的临床效果观察 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(5): 21-23.
- [24] 常冠楠, 孙瑛, 苏曼侠. 心脑宁胶囊对老年不稳定型心绞痛患者心率变异性的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2): 145.
- [25] 谢春红. 心脑宁胶囊治疗慢性心力衰竭 48 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(9): 40-41.
- [26] 张铁军, 石蒙, 郭亚楠, 等. 心脑宁胶囊对舒张性心力衰竭老年患者脑利钠肽和高敏 C-反应蛋白的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(4): 50-51.
- [27] 李怡. 老年疾病安全用药手册 [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [28] 葛均波, 王拥军. 泛血管医学——概念及常见疾病诊治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [29] 霍勇, 葛均波. 临床路径治疗药物释义·心血管分册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018.
- [30] 冷良, 马玉英. 心脑宁胶囊联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 415-418.
- [31] 张珊珊, 阎俊, 叶兰仙, 等. 度洛西汀联合心脑宁胶囊对晚发性抑郁症的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(5): 10-13.
- [32] 韩荣旗, 谢会章. 心脑宁胶囊引起麻疹样皮疹并神经系统反应 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(1): 82.