



专 家 共 识

GS/CACM×××—201×

代替××××××

脑心清片治疗缺血性脑血管病临床 应用专家共识

Expert Consensus on the Clinical Application of NaoXinQing Tablets in the
Treatment of Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease

(稿件类型：送审稿)

(本稿完成时间：2023年1月10日)

201×-××-××发布

中华中医药学会发布

目次

前言	II
引言	III
1 推荐意见/共识建议概要表	1
2 范围	2
3 药物基本信息	2
3.1 处方来源	2
3.2 主要成分	2
3.3 功效主治	2
3.4 纳入基药、医保目录及药典情况	2
4 临床问题清单	3
5 疾病诊断	3
5.1 中医诊断要点	3
5.2 西医诊断要点	4
6 临床应用建议	4
6.1 适应症	4
6.2 疗效特点	4
6.3 用法用量	5
6.4 联合用药	5
7 安全性	5
7.1 不良反应	5
7.2 禁忌	5
7.3 注意事项	5
8 展望	5
9 利益相关说明	6
9.1 资助情况	6
9.2 利益冲突情况	6
10 说明	6
附录 A（资料性附录）基础研究资料	7
A.1 中医理论基础	7
A.2 药学研究	7
A.3 药理研究	8
A.4 非临床安全性研究	9
A.5 临床观察研究	9
参考文献	10

前言

本共识按照《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中华中医药学会脑病分会、广东省中医院、河南中医药大学第一附属医院、广州白云山和记黄埔中药有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：广东省中医院、河南中医药大学第一附属医院。

本共识主要起草人：蔡业峰、王新志。

本共识专家组（排名不分先后）：蔡业峰、王新志、陈薇（方法学）、孙晓波（药学）、许风全、刘军、张捷、徐俊、高燕军、李乐军、陈伯钧、宋海庆、招远祺、姜亚军、韩祖成、楼小亮、高庆春、余能伟、李雪梅、杨戈、荆志伟、李海霞、鲍荣琦、迟东升、郑培华、马学玲、高敏、范华、田琳、麦炜颐、史福平。

参与临床应用调研专家名单（排名不分先后）：张建明、李昭、李琰、蒋向阳、刘伟、闻锐、王晓静、马学玲、于晓明、王鹏、王慧萍、李彬、刘志伟、任艳琴、孟小芹、何少林、王云书、邓友明、贾文芳、高素兰、郭萌、刘文童、安旭峰、张俊玲、郑德柱、刘晓杰、旷明丽、王长明、张强、蔡胜彬、杨雪、周红、任庆国、罗彩清、施陈刚、李华亮、赵涵、席自中、史福平、黄小江、黄玉清、上官光昇、李栋、朱菊红、王昕、张珊珊、曲铮毅、王彪、靳博华、李善淑、刘世峰、由玮、蒋建平、刘全生、于惠贤、邱明峰、马翔凌、童琳、唐渝平、李桂春、郭勇、郭晓丽、王爱国、邓舒月、林燕、于蕾、朱丹、郑晓红、程飞、曾国清、杨国东、高庆春、张颖、滕翠丽、张孟内、文新芳、魏薇、吴卓华、李康宁、曹静、曾吉超、薛瑞君、吴婷婷、高宝荣、黄绮文、郁俊昌、迟东升、田宗亮、陈乃良、范敏珍、陈国华、孙卓然、高焱、张贵田、陈春红、张婧、王泽易、苟重季、丁炜、郑兰婷、刘毅、于艳秋、宁澄、王沛、郑家华、徐乃碧、常保强、张志刚、丁伟平、何育生、李小芳、陈斐、霍华英、郭健。

本共识工作组：乔利军、刘旻、张贺、郭海彪、余汇、张峰、吕霞、赵新辉、姜俊爽。

引言

缺血性脑血管病（ischemic cerebrovascular disease, ICVD）是指由于供血障碍，局部脑组织变性、坏死，导致持续性或一过性神经功能缺失，是神经系统常见疾病之一，好发于中老年人群，其发病率、致残率、病死率、复发率均较高。中医药对缺血性脑血管病的主要干预手段有药物治疗、针灸疗法等，临床可根据具体情况选择合适的治疗方式，并配合饮食调节、心理疏导等方法综合调治。治疗过程中，应当审证求因，辨证施治。

脑心清片是广州白云山和记黄埔中药有限公司独家产品，具有完善的质量标准，其中间体和制剂均被收载于《中国药典》（2010年、2015年版、2020年版），为独家原研、专利产品，入选2019年国家医保目录，获国家科学技术进步二等奖，中国专利优秀奖。脑心清片由单味天然植物柿叶经现代工艺技术的制备而成，具有活血化瘀、通络的功效，用于脉络瘀阻，眩晕头痛，肢体麻木，胸痹心痛等症，临床上广泛应用于缺血性脑血管疾病。目前，脑心清片有一定缺血性脑血管病的临床研究基础，但仍缺乏对该类研究的系统归纳和总结。基于以上分析，由中华中医药学会标准化办公室立项，广东省中医院牵头，系统梳理产品自上市以来的临床及基础研究成果，通过名义组法形成推荐意见/共识建议，最终以指导性文件进一步规范脑心清片的临床应用，更好地发挥脑心清片在缺血性脑血管病中的治疗作用。

脑心清片治疗缺血性脑血管病临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

表1 共识推荐意见概要表

序号	共识条目	证据等级	强推荐投	弱推荐投	推荐强度
			票结果	票结果	
1	脑心清片用于治疗缺血性脑血管病可以提高临床总有效率	C级	15/18	3/18	强推荐
2	脑心清片可以调节血脂水平,降低低密度脂蛋白胆固醇,提高高密度脂蛋白胆固醇,降低血清甘油三酯和总胆固醇	C级	11/18	6/18	强推荐
3	脑心清片可以改善血液流变学指标,降低全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞压积、血小板黏附率、红细胞聚集指数	C级	13/18	4/18	强推荐
4	脑心清片可以降低超敏C反应蛋白,减轻血管炎性反应,保护血管内皮	C级	9/18	9/18	强推荐
5	脑心清片可以增加血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)	C级	8/18	9/18	弱推荐
6	脑心清片可以降低N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)水平	C级	6/18	10/18	弱推荐

表2 共识建议概要表

序号	共识条目	投票结果	建议强度
1	脑心清片用于治疗中医属中风病-中经络,证型以脉络瘀阻证为主。	16/18	建议
2	脑心清片的临床适应症(西医)包括短暂性脑缺血发作和急性缺血性脑卒中等。	16/18	建议
3	脑心清片可以改善患者神经功能缺失,降低残疾发生率。	17/18	建议
4	脑心清片用于治疗缺血性脑血管病,可以改善患者肢体麻木、半身不遂、口舌歪斜、胸中憋闷、心悸气短等症状。	17/18	建议
5	脑心清片用于治疗缺血性脑血管病,可以降低头痛、头晕症状积分,改善患者头痛、头晕症状。	17/18	建议
6	脑心清片可以用于缺血性脑血管病全阶段的治疗。	15/18	建议
7	脑心清片的推荐用药剂量为每次1-2片(规格:含柿叶提取物100mg/片)/每次2-4片(规格:含柿叶提取物50mg/片),每日3次。	18/18	建议
8	服用脑心清片1-2个月为基础疗程,可进行1-2个基础疗程。结束后由临床医生进行评估,决定是否进入下一个阶段的治疗。	17/18	建议
9	现有文献证据表明脑心清片可与抗血小板药物、降脂药或抗凝药进行联合治疗。若患者合并高血压、糖尿病等基础疾病,需要对基础	15/18	建议

	疾病同时进行治疗。		
10	用药初期偶见胃肠道不适症状，可自行消失。若患者出现不良反应，在医生指导下减量或者停止用药，进行观察并对症治疗。	17/18	建议
11	用药期间避免烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物；严格按照说明书用法用量服用；对本品过敏者禁用；胃肠道功能不佳的患者需要注意用量和服用方法，推荐患者餐后 30 分钟服药。	15/18	建议
12	脑心清片尚无高龄、孕妇、儿童等特殊人群临床应用的研究资料，此类患者应在医师指导下服用，对于此类患者初始用药可以适当减少用量。若患者肝、肾功能不全，或有出血倾向或是使用抗凝、抗血小板治疗的患者，用药需谨慎，建议从小剂量每次 1 片（规格：含柿叶提取物 100mg/片）/每次 2 片（规格：含柿叶提取物 50mg/片）开始服用，并注意监测。目前关于脑心清片的特殊人群用药资料较少，有待后续研究进行探索。	14/18	建议
13	若慢性脑缺血、脑供血不足的患者仅出现眩晕头痛、失眠多梦等症状，可以单独应用脑心清片进行治疗。	17/18	建议
14	脑心清片可以降低患者卒中再发的风险，建议未来开展相关的临床研究进行验证。	14/18	建议

2 范围

本共识明确了脑心清片应用于缺血性脑血管病的用药时机、疗效特点及优选方案，归纳了脑心清片的不良反应、使用禁忌、注意事项及非临床安全性等相关证据。本共识适用于各级医疗机构医师采用脑心清片治疗缺血性脑血管病时参考使用。

3 药物基本信息

脑心清片是以单一天然植物柿叶为原料，经水煎煮、醇沉、乙酸乙酯萃取制备而成的纯中药制剂，是广州白云山和记黄埔中药有限公司独家原研产品、专利产品、名优中成药大品种。脑心清片具有活血化瘀、通络的功效，用于脉络瘀阻，眩晕头痛，肢体麻木，胸痹心痛等症，临床上广泛应用于缺血性脑血管疾病。

3.1 处方来源

脑心清片是根据现代医药理论与临床经验拟定的处方，由广州军区 157 医院与广西中医药研究所从上世纪 70 年代初开始通过大量的临床实践，应用现代医学知识结合中医药的传统理论制备而成的现代中药制剂。

3.2 主要成分

脑心清片为柿叶提取物，主要成分：槲皮素、山柰酚、杨梅素、金丝桃苷、异槲皮苷、异杨梅苷、芦丁、杨梅苷、槲皮苷、紫云英苷、异鼠李素、马尾柴酸、雪草酸、坡模酸、齐墩果酸、白桦脂酸、熊果醇、白桦脂醛、没食子酸、原儿茶酸、水杨酸、亚麻酸、亚油酸、十八烯酸、异菝菪萆、菝菪萆、原儿茶醛、戊氧基苯酚等。

3.3 功效主治

活血化瘀，通络，用于脉络瘀阻，眩晕头痛，肢体麻木，胸痹心痛，胸中憋闷，心悸气短；冠心病、脑动脉硬化症见上述证候者。

3.4 纳入基药、医保目录及药典情况

脑心清片具有完善的质量标准，其中间体和制剂均被收载于《中国药典》（2010年、2015年版、2020年版），并一直沿用至今，是独家原研、专利产品，入选2019年国家医保目录，获国家科学技术进步二等奖、中国专利优秀奖等荣誉。

4 临床问题清单

序号	问题
1	脑心清片是否可以改善预后，提高患者的生活质量？
2	脑心清片在特殊人群中（妊娠期、哺乳期、肝肾功能异常者、合并慢性疾病者）能否应用？用量及疗程有无调整？
3	脑心清片用于缺血性脑血管病可以改善哪些症状？
4	脑心清片是否可以降低缺血性脑卒中的再发率？
5	若患者服用脑心清片后出现不良反应，您会如何处理？
6	哪些人群需忌用/慎用脑心清片？
7	脑心清片可用于缺血性脑血管病的哪些疾病？
8	治疗缺血性脑血管病时，脑心清片的用药疗程是多长时间？
9	您推荐脑心清片的用药剂量是多少？
10	脑心清片用于缺血性脑血管病，可以改善哪些实验室指标？
11	脑心清片与其他同类中成药相比，最有特色、最突出、最需要强调的内容有哪些？
12	临床应用脑心清片时，可能会出现哪些相关的过敏反应或不良反应？
13	患者需联合用药时，哪些药物可与脑心清片联合应用？
14	脑心清片可以用于中医中风病的哪种证型？
15	脑心清片适合用于缺血性脑血管疾病合并哪些疾病的患者？
16	什么情况的患者可以单独应用脑心清片进行治疗？
17	脑心清片用于缺血性脑血管病最适宜的阶段是什么？

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点

缺血性脑血管病属于中医“中风”病范畴，是在气血阴阳亏虚的基础上，气血逆乱，产生风、火、痰、瘀，导致脑脉痹阻或血溢脑脉之外，脑髓神机受损，临床以突然昏仆、半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩或不语、偏身麻木为主症。

参见 GB/T1.1-2020、参照《中医内科常见病诊疗指南-中医病证（2008）》中对中风病的诊断标准^[1]，证型属于脉络瘀阻证。

1. 中风病诊断标准

- ①主症：半身不遂，神识昏蒙，言语蹇涩或不语，偏身感觉异常，口舌歪斜；
- ②次症：头痛，眩晕，瞳神变化，饮水发呛，目偏不瞬，共济失调；

③起病较急，多有先兆症状及诱因；

④多在 40 岁以上发病。

有≥2 个主要症状，或 1 个主要症状 2 个次要症状，结合发病诱因、先兆症状、年龄即可诊断为中风病。结合（头颅 CT 或 MRI）可明确诊断。

2. 脉络瘀阻证诊断标准

主症：①半身不遂；②口舌歪斜；③舌强言謇或不语；④偏身麻木；

次症：①头痛；②头晕；③肢体疼痛；④口唇紫暗；⑤面色晦暗；⑥失眠多梦；

舌脉：舌质紫暗或有瘀斑、瘀点；脉沉涩。

中风病诊断成立，兼见上述主症2项，次症1项，结合舌象、脉象即可诊断。

5.2 西医诊断要点

缺血性脑血管疾病（ischemic cerebrovascular disease, ICVD）主要包括短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）和急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke, AIS）。其中，TIA 参照《短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版（2011 年）》^[2]中的诊断标准，是指脑或视网膜局灶性缺血所致的、未伴急性梗死的短暂性神经功能障碍，且 24 小时内弥散加权磁共振未发现脑急性梗死证据。AIS 是各种原因导致的脑组织血液供应障碍，进而引起缺血缺氧性坏死而出现神经系统功能障碍的一组临床综合征。诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3]。

6 临床应用建议

6.1 适应症

用于中风属脉络瘀阻证，症见半身不遂、口舌歪斜、舌强言謇或不语、偏身麻木、头痛头晕、肢体疼痛、口唇紫暗、面色晦暗、失眠多梦等。（共识建议/说明书）

6.2 疗效特点

脑心清片具有改善缺血性脑血管病（ICVD）患者的血压、血糖、血脂（C 级证据，强推荐）、同型半胱氨酸、血液流变性（C 级证据，强推荐）、血流动力学的作用^[4-5]，并能有效降低 ICVD 的复发率^[6]，可用于该病的二级预防。ICVD 包括短暂性脑缺血发作（TIA）和急性缺血性脑卒中（AIS），脑心清片对 TIA 和 AIS 均有肯定疗效，可以提高低分子肝素治疗 TIA 的临床疗效^[7]；降低 AIS 患者 NT-proBNP（C 级证据，弱推荐）、LDL-C（C 级证据，强推荐）及 CRP（C 级证据，强推荐），减少神经功能损伤，改善患者高凝状态及脑部缺血症状，提高临床疗效^[8-9]（C 级证据，强推荐）。此外，脑心清片能改善缺血性脑卒中恢复期患者的神经功能缺损症状，改善头晕头痛、失眠多梦、上肢不遂、下肢不遂、口唇紫暗的中医证候，提高患者生活质量和生活能力，降低致残率^[10]。若凝血机制无异常，无出血风险者，根据病情需要，可联合应用调脂药物。脑心清片在使用过程中安全性良好^[7-9]

^{10]}。但对于 TIA 的治疗作用尚需大型随机对照试验研究进一步证明。（共识建议）

6.3 用法用量

脑心清片的推荐用药剂量为每次1-2片（规格：含柿叶提取物100mg/片）/每次2-4片（规格：含柿叶提取物50mg/片），每日3次。（共识建议/说明书用量）

脑心清片1-2个月为基础疗程，可进行1-2个基础疗程。结束后由临床医生进行评估，决定是否进入下一个阶段的治疗。（共识建议）

胃肠道功能不佳的患者需要注意用量和服用方法，推荐患者餐后30分钟服药。（共识建议）

6.4 联合用药

若患者仅出现眩晕头痛、失眠多梦等症状可单独服用脑心清片^[4-9]，也可根据病情联合降脂药^[8]、抗血小板药^[10]、抗凝药^[7]等常规治疗^[5-6]。（共识建议）

7 安全性

7.1 不良反应

用药初期偶尔会出现胃肠道不适、便溏等，服用几天后可自行消失。若患者出现不良反应，需要在医生指导下减量或者停止用药，进行观察并对症治疗。（共识建议）

7.2 禁忌

本共识建议在说明书外补充以下禁忌症：①本药物及主要成分过敏者禁用；②妊娠期或哺乳期女性慎用。（共识建议）

7.3 注意事项

本品为处方药，患者应在医生指导下用药，特别是合并用药时须谨慎。医护人员应熟练掌握本品药性，详细了解患者身体体质后严格按照说明书规定的用法用量给药，保证用药安全。脑心清片尚无高龄、孕妇、儿童等特殊人群临床应用的研究资料，此类患者应在医师指导下服用，对于此类患者初始用药可以适当减少用量。若患者肝、肾功能不全，或有出血倾向或是使用抗凝、抗血小板治疗的患者，用药需谨慎，建议从小剂量每次1片（规格：含柿叶提取物100mg/片）/每次2片（规格：含柿叶提取物50mg/片）开始服用，并注意监测。目前关于脑心清片的特殊人群用药资料较少，有待后续研究进行完善。（共识建议）

8 展望

除AIS外，脑心清片也可用于其他类型的卒中及卒中后遗症的治疗，如改善脑卒中合并糖尿病患者血脂和血液流变学指标，降低Hs-CRP^[11]；联合艾司西酞普兰治疗血管性抑郁患者，可进一步提高患者临床疗效及生活质量^[12]；提高常规方案治疗脑卒中致脑心综合征患者的临床总有效率，明显改善患者的心律失常、异常的ST-T、心肌酶及心功能^[13]。此外，

脑心清片也可用于脑动脉硬化^[14-17]、脑供血不足及供血不足引起的眩晕^[18-21]、脑血管痉挛^[22]、血管性头痛^[23]及血管性痴呆^[24]。但尚需大型随机对照试验研究进一步证明。

9 利益冲突说明

9.1 资助情况

本共识由中华中医药学会立项，广州白云山和记黄埔中药有限公司资助。

9.2 利益冲突情况

在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。企业人员仅负责会议组织、服务等工作，不参与共识研制中的决策工作。

10 说明

临床应用本共识时，对于实践中遇到的特殊情况应结合实际进行处理。本共识未来将根据新证据和实践情况进行更新。

附录A
(资料性附录)
基础研究资料

A.1 中医理论基础

缺血性脑血管病属于中医“中风”病范畴，是在气血阴阳亏虚的基础上，气血逆乱，产生风、火、痰、瘀，导致脑脉痹阻或血溢脑脉之外，脑髓神机受损，临床以突然昏仆、半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩或不语、偏身麻木为主症。

柿始载于《名医别录》，历代本草均有记载。柿叶入药始见于《滇南本草》柿花项下，谓：“经霜叶敷疔疮”。《本草再新》用于“治咳嗽吐血，止渴生津”。味苦、酸、涩，性凉，归肺经，具有清肺止咳，凉血止血，活血化瘀的功效。用于咳喘，肺气胀，各种内出血，脑动脉硬化症，冠心病等。脑心清片是以柿叶为原料，经水煎煮、醇沉、乙酸乙酯萃取制备而成的纯中药制剂。

A.2 药学研究

脑心清片具有完善的质量标准，被收载于《中国药典》（2010年、2015年版、2020年版）。其中柿叶提取物和脑心清片的质量标准均遵照中国药典；采用薄层色谱法对原儿茶酸、齐墩果酸2个有效成分进行定性鉴别。含量测定采用HPLC法，以原儿茶醛为检测指标，含量测定限度为每毫升含原儿茶醛不少于0.13mg^[25]。由于中药成分的复杂性，单一成分的检测并不能全面反映产品内在质量，产品疗效的稳定也与中药多种原料成分的作用密切相关。在药典标准基础上，采用中药指纹图谱等方法控制不同批次之间的一致性，保障产品安全有效^[26]。

原料（药材）及辅料的质量标准：柿叶为柿树科植物柿 *Diospyros kaki* Thunb. 的干燥叶。秋季采收，除去杂质，晒干。质量标准见《广东省中药材标准》第二册。本品按干燥品计算，含总黄酮以槲皮素（C₁₅H₁₀O₇）和山柰酚（C₁₅H₁₀O₆）的总量计不得少于0.22%。

脑心清片质量控制：高效液相色谱法（中国药典2015年版一部附录VI D）测定。本品每片含总黄酮以槲皮素（C₁₅H₁₀O₇）和山柰素（C₁₅H₁₀O₆）的总量计，规格（1）不得少于3.8mg；规格（2）不得少于7.6mg。

指纹图谱研究：

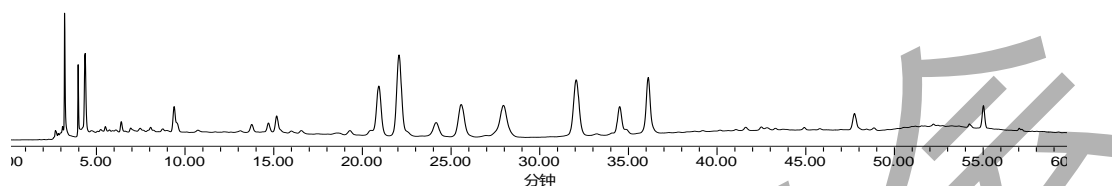


图 1 脑心清片对照指纹图谱

A.3 药理研究

A.3.1 抗凝、抗血小板聚集

脑心清片能有效降低高分子右旋糖苷导致的血流变异常大鼠的全血粘度和血浆粘度,抑制多种诱导剂引起的血小板聚集,延长电刺激颈动脉内膜损伤所导致的实验性动脉血栓形成时间^[27];显著延长自发性高血压大鼠凝血时间及抑制血小板聚集作用^[28]。

A.3.2 抗氧化、抗凋亡、抗抑郁、降血压

氧化损伤参与了多种疾病的发生和发展,脑心清片可增加内源性抗氧化物质如 GSH、GSH-Px、CAT 的含量,降低氧化产物 LDH、MDA 水平,纠正氧化还原失衡,进而发挥抗氧化应激的作用^[29-30]。心肌细胞凋亡参与心肌梗死后心室重塑过程,脑心清片通过减少凋亡相关蛋白表达抑制心肌细胞凋亡从而预防心室重塑,并能改善心肌梗死后的心脏收缩功能^[31]。通过抑制 5-羟色胺再吸收及激活 cAMP/CREB/BDNF 信号通路,脑心清片明显减轻了慢性社会挫败(CSDS)模型小鼠的抑郁行为^[32]。此外,服用脑心清片可降低自发性高血压大鼠血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素II(AngII)水平,延缓血压升高,改善颈动脉重构,减轻高血压靶器官损害,体现了脑心清多靶点的作用特点^[28]。

A.3.3 抗心、脑缺血

心肌细胞凋亡参与心肌梗死后心室重塑过程,脑心清片通过减少凋亡相关蛋白表达抑制心肌细胞凋亡从而预防心室重塑,改善心肌梗死后心脏收缩功能^[33]。脑心清片及其黄酮成分槲皮素、柿叶黄酮对海马神经细胞 L-型 Ca^{2+} 通道活性有激活增强作用,有利于神经元细胞内钙稳定,从而发挥抗缺血再灌注损伤的作用^[34]。动物研究也显示脑心清片具有明显抗心肌缺血作用,该作用可能主要与其降低总外周阻力等有关^[35]。此外,脑心清片具有明显抗脑缺血作用,改善了模型大鼠受损的神经功能、缩小梗死范围,并能抑制脑水肿^[36-37],可用于脑缺血性疾病如脑动脉硬化、脑卒中及中风后遗症等的治疗。

A.4 非临床安全性研究

A.4.1 急性毒性试验

小鼠单次灌胃给予脑心清片 750g 生药/kg 后的 14 天观察期内，所有受试小鼠药后均未出现异常毒性反应和死亡，动物体重增长基本正常，与对照组比较无显著性差 ($P>0.05$)。该最大给药量相当于临床拟用剂量的 350 倍。

A.4.2 长期毒性试验

大鼠连续灌胃给予脑心清片 180 天，35 g 生药/kg 剂量下未见与药物相关的器质性病变及延迟毒性反应，该安全剂量相当于临床拟用剂量的 16 倍^[38]。

A.5 临床研究

A.5.1 脑血管病

A.5.1.1 缺血性脑血管病

脑心清片具有改善缺血性脑血管病 (ICVD) 患者的血压、血糖、血脂、同型半胱氨酸、血液流变性、血流动力学的作用^[4-5]，并能有效降低 ICVD 的复发率^[6]，可用于该病的二级预防。ICVD 包括短暂性脑缺血发作 (TIA) 和急性缺血性脑卒中 (AIS)，脑心清片对 TIA 和 AIS 均有肯定疗效，可以提高低分子肝素治疗 TIA 的临床疗效^[7]；降低 AIS 患者 NT-proBNP、LDL-C 及 CRP，减少神经功能损伤，改善患者高凝状态及脑部缺血症状，提高临床疗效^[8-9]。此外，脑心清片能改善缺血性脑卒中恢复期患者的神经功能缺损症状，改善失眠多梦、下肢不遂、上肢不遂、口唇紫暗的中医证候，提高患者生活质量和生活能力，降低致残率^[10]。脑心清片在使用过程中安全性良好^[7-9、10]。

A.5.1.2 其他脑病

脑心清片也可用于其他类型的卒中及卒中后遗症的治疗，如改善单纯糖尿病性脑卒中患者血脂和血液流变学指标，降低 Hs-CRP^[11]；联合艾司西酞普兰治疗血管性抑郁患者，可进一步提高患者临床疗效及生活质量^[12]；提高常规方案治疗脑卒中致脑心综合征患者的临床总有效率，明显改善患者的心律失常、异常的 ST-T、心肌酶及心功能^[13]。此外，脑心清片也可用于脑动脉硬化^[14-17]、脑供血不足及供血不足引起的眩晕^[18-21]、脑血管痉挛^[22]、血管性头痛^[23]、血管性痴呆^[24]，协助修复癫痫患者异常灌注^[39]。

A.5.2 心血管病

心绞痛是因冠脉供血不足、心肌急剧缺血缺氧所致，脑心清片能有效扩张冠状动脉、改善血管内皮功能、减轻心肌缺血缺氧而用于冠心病心绞痛的治疗^[40-42]。通过发挥调节血脂、血流动力学及血液流变性等多重功能，也可用于动脉粥样硬化的治疗^[43]。脑心清片还可降

低老年 H 型高血压患者血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平^[44], 改善慢性心力衰竭患者的彩超指标[左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)]、血清学指标[脂联素 (APN)、N 端前脑钠素 (NT-pro BNP)、肌钙蛋白I (cTnI)]^[45]。

A.5.3 其他

脑心清片有良好降脂作用, 能有效调整老年原发性高脂血症患者异常血脂水平^[46-47], 对于精神分裂症患者服用奥氮平引起的糖脂代谢紊乱也有明显的预防和减轻作用, 安全性好, 且不会影响奥氮平疗效^[48-50]。通过改善患者血流动力学及血液流变性, 脑心清片还可用于下肢动脉硬化闭塞症的治疗^[51]。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南-中医病证(2008)[M]. 中国中医药出版社, 2008.
- [2] 王拥军,王伊龙. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年)[J]. 中华内科杂志,2011(6):530-533.
- [3] 彭斌,吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018,51(9): 666-682.
- [4] 魏超,周玲. 柿叶提取物对缺血性脑血管病患者血液流变学影响研究[J].医药前沿, 2017, 7(36):120-121.
- [5] 周学才,潘春勤,高梅. 柿叶提取物在缺血性脑血管疾病二级预防中的疗效观察[J].中国生化药物杂志, 2015, (4):112-115.
- [6] 魏超,韩春丽,穆汉丽. 柿叶提取物在缺血性脑血管疾病二级预防中的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2015, (12): 1451-1452.
- [7] 陈亦华,邵林华,程振宇. 低分子肝素钙联合脑心清片治疗短暂性脑缺血发作的临床研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(14):75-76.
- [8] 吕秀武,区健刚,董文韬,等. 脑心清片联合阿托伐他汀在急性脑梗死患者中的治疗效果[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(8): 1188-1189.
- [9] 杨雪,罗寒彬,李祖伟,等. 脑心清联合抗血小板药物治疗缺血性脑卒中的效果及对神经功能、凝血-纤溶指标的影响[J].药品评价, 2022, 19(4):224-226.
- [10] 黄坚红,才鼎,卞金玲,腾秀英,等. 脑心清片治疗缺血性脑卒中恢复期多中心随机双盲对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2022,42(7): 802-810.
- [11] 唐冰霜,梁自文,邓武权,等. 脑心清片辅助治疗糖尿病性脑梗死35例[J].环球中医药, 2012, 5(8):616-618.
- [12] 汪瑾宇,何影,黄雨兰,等. 脑心清片合并艾司西酞普兰治疗血管性抑郁临床研究[J]. 新中医,2014,46(2):47-49.
- [13] 王阿兰,丁效华,王惠卿. 脑心清片对脑卒中致脑心综合症的临床研究[J].中国实用医药, 2012, 7(4):169-171.
- [14] 蔡越冬,杨少锋. 脑心清片治疗脑动脉硬化症和冠心病心绞痛60例临床总结[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(6):414-416.

- [15] 付希涛,刘若卓.养血清脑颗粒联合脑心清片与盐酸氟桂利嗪治疗动脉硬化症的临床疗效及安全性对比[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(4):6-7.
- [16] 叶创新,杜中红.脑心清片联合阿司匹林治疗脑动脉粥样硬化的临床观察[J].中国现代药物应用,2018,12(13):96-97.
- [17] Sha RN, Tang L, Du YW, et al. Effectiveness and safety of Ginkgo biloba extract (GBE50) in the treatment of dizziness caused by cerebral arteriosclerosis: a multi-center, double-blind, randomized controlled trial. *J Tradit Chin Med.* 2022;42(1):83-89.
- [18] 吴继良.脑心清片治疗椎基底动脉供血不足疗效观察[J].广东药学,2004,14(6):35-37.
- [19] 肖旭,胡卫健.柿叶提取物和银杏叶提取物治疗椎-基底动脉供血不足的临床疗效对比[J].四川医学,2012,33(5):751-753.
- [20] 赵汝峰,李秀珍.脑心清片联合桂利嗪治疗慢性脑供血不足患者头晕疗效观察[J].岭南急诊医学杂志,2016,21(4):381-382.
- [21] 马学芳.脑心清片治疗老年性眩晕临床疗效观察[J].中国民间疗法,2014,22(5):44-45.
- [22] 李俐,梁瑜,万贞.脑心清片治疗脑血管痉挛的疗效观察[J].广东药学,2004,14(6):37-38.
- [23] 陶焕唐.脑心清联合氟桂利嗪治疗血管性头痛55例疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(12):142-143.
- [24] 魏超,李永慧,程文红,等.柿叶提取物治疗血管性痴呆的疗效观察[J].广西医学,2016,38(4):567-568.
- [25] 尹仁杰,王德勤,罗杰,等.脑心清片HPLC-DAD指纹图谱的研究[J].中药新药与临床药理,2013,24(1):81-84.
- [26] 郭海彪,董福越,李雯珊,等.一测多评法测定柿叶提取物中6种黄酮类成分[J].中国现代应用药学,2021,38(7):831-835.
- [27] 覃仁安,臧忠良,姚晓璇,等.脑心清对高粘度血症大鼠血粘度及动脉血栓形成的影响[J].中药药理与临床,2012,28(1):152-155.
- [28] 吴玉玲,王严春,张锐,等.脑心清对自发性高血压大鼠血压、血小板聚集及颈动脉重构的影响[J].中药材,2013,36(6):982-985.
- [29] Kazzem M, Sun YT, Low M, et al. Chromatographic Analysis and Anti-Oxidative Property of NaoXinQing Tablet, a Proprietary Preparation of Diospyros Kaki Leaves. *Molecules.* 2019;24(6):1101.
- [30] Bei W, Peng W, Ma Y, et al. NaoXinQing, an anti-stroke herbal medicine, reduces hydrogen peroxide-induced injury in NG108-15 cells. *Neurosci Lett.* 2004;363(3):262-265.
- [31] Forouzanfar F, Torabi S, Askari VR, et al. Protective Effect of Diospyros kaki against Glucose-Oxygen-Serum Deprivation-Induced PC12 Cells Injury[J]. *Adv Pharmacol Sci.* 2016;2016:3073078.
- [32] Yu H, Shao S, Xu J, et al. Persimmon leaf extract alleviates chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviors by preventing dendritic spine loss via inhibition of serotonin reuptake in mice[J]. *Chin Med.* 2022;17(1):65.
- [33] 黄永洪,汪浩,考国营,等.柿叶提取物减轻大鼠心梗后心肌细胞凋亡和心室重塑相关机制研究[J].重庆医科大学学报,2017,42(12):1610-1614.
- [34] 贝伟剑,李楚源,王德勤,等.脑心清及其黄酮成分对海马神经元L型钙通道电流的影响[J].广东药学院学报,2009,25(3):304-309.
- [35] 臧忠良,覃仁安,王德勤,等.脑心清片对麻醉开胸犬血流动力学的影响[J].山东医药,2012,52(32):8-11.

- [36] Bei W, Peng W, Zang L, et al. Neuroprotective Effects of a Standardized Extract of Diospyros kaki Leaves on MCAO Transient Focal Cerebral Ischemic Rats and Cultured Neurons Injured by Glutamate or Hypoxia[J]. *Planta Med.* 2007;73 (7) :636-643.
- [37] Bei W, Zang L, Guo J, et al. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract from Diospyros kaki leaves[J]. *J Ethnopharmacol.* 2009;126 (1) :134-142.
- [38] 蔡永明,项宗尚,宋紫辉,等.脑心清片大鼠长期毒性实验研究[J].*中草药*,2012,43 (4) :752-756.
- [39] 王为民,凡佩玉,张玉琴,等.脑心清与抗痫药修复癫痫病人异常灌注灶的临床研究[J].*当代医学*, 2012, 18 (11) :13-16.
- [40] 梁斯碧,朱桂腾,万贞.脑心清片治疗冠心病变异型心绞痛临床疗效及对内皮功能的影响[J].*广东药学*, 2004, 14 (6) :39-41.
- [41] 吴继良.脑心清片治疗冠心病心绞痛的临床评价[J].*广东药学*, 2004, 14 (6) :41-43
- [42] 冯美干.脑心清片治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].*临床合理用药杂志*, 2012, 5 (30) :67-68.
- [43] 樊慧珠.脑心清片对动脉粥样硬化患者血脂和血流动力学的影响[J].*光明中医*, 2022, 37 (6) :944-947.
- [44] 魏超,穆汉丽.脑心清片对老年H型高血压患者血清同型半胱氨酸水平的影响[J]. *医药导报*,2013, 32 (10) :1317-1319.
- [45] 杜洋,姜丽静.脑心清胶囊联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床效果[J].*河南医学研究*, 2022, 31 (5) : 896-899.
- [46] 伍新林,王明军,邝昱,等.脑心清片对血脂及血黏状态的临床研究[J].*中药材*, 2008, 31 (1) :171-174.
- [47] 魏超,程文红,韩春丽.柿叶提取物对老年原发性高脂血症患者血脂水平影响研究[J].*数理医药学杂志*, 2018, 31 (8) :1206-1207.
- [48] 刘芙蓉.脑心清对奥氮平所致女性精神分裂症患者血脂水平升高的疗效观察[J].*基层医学论坛*, 2019, 23 (2) :165-166.
- [49] 洪二郎,廖湘交,常凤坤.脑心清片对奥氮平治疗的精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J].*现代中西医结合杂志*, 2017, 26 (15) : 1686-1687,1692.
- [50] 廖湘交,洪二郎,李立华,等.脑心清片对奥氮平所致代谢紊乱的治疗作用[J].*齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38 (3) :264-266.
- [51] 王彩云,万龙.脑心清联合氟伐他汀治疗老年下肢动脉硬化闭塞症的疗效观察[J].*中国医药指南*, 2016, 14 (28) :189-190.