



专家共识

GS/CACM ×××—201×

代替××××××

×

龙心素胶囊治疗缺血性中风临床应用专家共识

Expert consensus on clinical application of Longxinsu capsule for ischemic stroke

(稿件类型：发布稿)

(本稿完成时间：2023年12月2日)

201×-××-××发布

中华中医药学会 发布

目 次

前 言.....	3
引 言.....	4
1 推荐意见/共识建议概要表.....	5
2 范围.....	6
3 药物基本信息.....	7
4 临床问题清单.....	7
5 疾病诊断.....	8
6 临床应用建议.....	10
6.1 药品适应症.....	10
6.2 临床疗效.....	10
6.3 介入时机.....	11
6.4 中医证候.....	11
6.5 用法用量.....	11
6.6 疗程.....	11
6.7 联合用药.....	12
7 安全性.....	12
8 利益相关说明.....	12
附录 A.....	13
A.1 中医理论基础.....	13
A.2 药学研究.....	13
A.3 药理研究.....	14
A.4 非临床安全性研究.....	15
参考文献.....	16

前 言

本共识按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》及《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。

本共识由中国中医科学院中医临床基础医学研究所、中国中医科学院西苑医院、广东省中医院、云南永安制药有限公司组织撰写。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：中国中医科学院西苑医院、广东省中医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所。

本共识主要起草人：张允岭（中国中医科学院西苑医院）、蔡业峰（广东省中医院）、谢雁鸣（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）。

本共识专家组：张允岭（中国中医科学院西苑医院）、蔡业峰（广东省中医院）、谢雁鸣（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）、刘金民（北京中医药大学东方医院）、曹俊岭（北京中医药大学东直门医院）、孙晓波（中国医学科学院药用植物研究所）、赵敏（河南中医药大学第一附属医院）、王伊龙（首都医科大学附属北京天坛医院）、王健（长春中医药大学附属医院）、唐启盛（北京中医药大学第三附属医院）、赵德喜（长春中医药大学附属医院）、付建华（中国中医科学院西苑医院）、常静玲（北京中医药大学东直门医院）、孙林娟（中国中医科学院西苑医院）、高利（首都医科大学附属宣武医院）、林亚明（云南省中医医院）、杜守颖（北京中医药大学中药学院）、任吉祥（吉林省中医院）、邹忆怀（北京中医药大学东直门医院）、卢云（成都中医药大学附属医院）、丁砚兵（湖北省中医院花园山院区）、陈薇（北京中医药大学循证医学中心）、张玲（首都医科大学）、万和斌（九江市第一人民医院）、招远祺（广东省中医院）、闫咏梅（陕西中医药大学附属医院）、俞晓飞（上海中医药大学附属龙华医院）、王姝瑾（淄博市第一医院）、王少石（同济大学附属上海市第四人民医院）、沈晓明（河南中医药大学附属医院）、黎元元（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）。

本共识工作组：吕健（中国中医科学院西苑医院）、梁晓（中国中医科学院西苑医院）、王冬梅（云南永安制药有限公司）。

本共识由国家中医药管理局岐黄学者-国家中医药领军人才支持计划（国中医药人教发[2018]12号；国中医药人教函[2022]6号）支持。

引 言

缺血性中风是全球范围内主要的疾病负担之一，具有发病率高、致残率高、死亡率高等特点。2020 年发布的《中国卒中报告》显示，我国卒中年发病率为 246.8/10 万，死亡率为 149.49/10 万，其中缺血性中风是主要发病类型，给我国带来了巨大疾病负担与经济负担。

龙心素胶囊（国药准字 Z20049005）是 2022 版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》甲类产品，系采用药典规定的地龙品种，以鲜地龙为原料，提取精制而成的一种口服药品。功能主治为活血通络，用于瘀血阻络所致的缺血性中风，症见半身不遂，肢体麻木，口舌歪斜。被纳入《脑血管病社区防治指南》，临床广泛用于脑血管疾病治疗。

龙心素胶囊由云南永安制药有限公司生产。其中永青牌龙心素胶囊为全国独家品种，国家医保甲类，荣获“云南名牌产品”称号，“永青”商标被评为云南省著名商标。龙心素胶囊近三年年销售额如下：2019 年 0.89 亿元、2020 年 1.65 亿元、2021 年 0.99 亿元（数据截至 2021 年 7 月）。但临床上对龙心素胶囊治疗缺血性中风的介入时机、疗效证据、中医证候、安全性的认识尚不充分，因此，有必要采用循证医学方法制定龙心素胶囊治疗缺血性中风的临床应用专家共识。

本共识推荐意见采用国际公认的证据分级推荐标准 GRADE 系统。专家共识意见的形成采用名义组法，主要考虑六个方面的因素：证据质量、疗效、安全性、经济性、患者可接受性及其他。本共识明确了龙心素胶囊治疗缺血性中风的疗效、给药方案与时机、剂量疗程特点、安全性问题等，旨在提高临床疗效，促进合理用药，减少用药风险。

龙心素胶囊治疗缺血性中风的临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

《龙心素胶囊治疗缺血性中风的临床应用专家共识》达成以下推荐意见和共识建议，详见表 1 和表 2。

表 1 《龙心素胶囊治疗缺血性中风的临床应用专家共识》达成的共识推荐意见概要表

共识条目	证据等级	投票结果 (↑↑/↑//↓/↓↓)	推荐强度
1. 单用龙心素胶囊治疗缺血性中风病恢复期患者，在提高中医证候总有效率方面，优于溶栓胶囊。	C 级	13/10/0/0/0	强推荐
2. 龙心素胶囊联合基础用药（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）治疗缺血性中风患者，在改善 C-反应蛋白方面，优于单纯基础用药。	D 级	11/11/1/0/0	弱推荐
3. 龙心素胶囊联合基础用药（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）治疗缺血性中风患者，在改善纤维蛋白原方面，优于单纯基础用药。	D 级	13/10/0/0/0	强推荐

注：↑↑为强推荐，↑为弱推荐，/为无明确推荐，↓为弱不推荐，↓↓为强不推荐。

表 2 《龙心素胶囊治疗缺血性中风的临床应用专家共识》达成的共识建议概要表

共识条目	投票结果 (↑/// ↓)	建议/不建议
1.龙心素胶囊可用于治疗大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型缺血性中风患者。	22/1/0	建议
2.龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）可改善缺血性中风患者临床症状（如半身不遂，肢体麻木，口舌歪斜等）。	22/1/0	建议
3.龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）可降低缺血性中风患者 mRS 评分。	18/5/0	建议
4.龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）可降低缺血性中风患者 NIHSS 评分。	21/2/0	建议
5.龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）可提高缺血性中风患者 BI 评分。	19/4/0	建议
6.龙心素胶囊治疗缺血性中风患者在急性期溶栓 24 小时后（需进行风险评估）、恢复期和后遗症期均可应用。	20/3/0	建议
7.龙心素胶囊治疗缺血性中风患者需要中医辨证，适宜于瘀血阻络证患者。	22/1/0	建议
8.龙心素胶囊治疗缺血性中风患者的剂量为饭后口服一次 1 粒，一日 3 次。	22/1/0	建议
9.龙心素胶囊治疗缺血性中风患者推荐疗程为 30 天，建议 2-3 个疗程。	19/4/0	建议
10.龙心素胶囊可联合使用阿司匹林、氯吡格雷等药物（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》）治疗缺血性中风患者，并定期监测血常规等安全性指标。	20/3/0	建议
11.龙心素胶囊治疗缺血性中风患者临床不良反应以胃部不适、恶心、呕吐等胃肠道症状为主。	21/2/0	建议
12.龙心素胶囊治疗缺血性中风禁忌人群包括出血性疾病患者、凝血功能异常者、孕产妇。	23/0/0	建议

注：↑为建议，/为中立，↓为不建议。

2 范围

本共识明确了龙心素胶囊治疗缺血性中风的疗效、介入时机、剂量、疗程、联合用药等问题，并说明临床应用的安全性。

本共识适用于全国公立等级医院、基层医院、民营医院及诊所等的中医、西医和全科医师在内的临床医护人员，为临床合理使用龙心素胶囊治疗缺血性脑卒中患者提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

龙心素胶囊为单味药组方，以药典沪地龙鲜品提取物制药，全程控温，确保地龙体内的酶类等活性成分得到最大限度的保留。

3.2 药物组成

鲜地龙提取物。

3.3 功能主治

活血通络。用于瘀血阻络所致的缺血性中风，症见半身不遂，肢体麻木，口舌歪斜。

3.4 政策准入情况

龙心素胶囊经国家药品监督管理局（原 CFDA）于 2004 年批准上市，国药准字 Z20049005，自 2009、2017 年纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类（2009 年版^[1]、2017 年版^[2]）后一直沿用至今；2019、2020、2021、2022 年纳入新版国家基本医疗保险、工伤、保险和生育保险药品目录甲类（2019 年版^[3]、2020 年版^[4]、2021 年版^[5]、2022 年版^[6]。

4 临床问题清单

本共识主要关注 15 个临床问题，具体见下表 3。

表 3 临床问题清单表

序号	临床问题
1	龙心素胶囊治疗缺血性中风疗效在于改善症状？
2	龙心素胶囊治疗缺血性中风可以改善 NIHSS 得分？
3	龙心素胶囊治疗缺血性中风可以改善 mRS 得分？
4	龙心素胶囊治疗缺血性中风可以改善血液流变学指标？
5	龙心素胶囊治疗缺血性中风的适宜分期？
6	龙心素胶囊治疗缺血性中风的最佳剂量？
7	龙心素胶囊治疗缺血性中风的最佳疗程及停药指征？
8	龙心素胶囊联合基础治疗是否可以临床增效？
9	龙心素胶囊治疗缺血性中风是否应根据病情程度(中经络/中脏腑)用药？
10	龙心素胶囊治疗缺血性中风是否考虑疾病分型？
11	龙心素胶囊治疗缺血性中风可能出现的不良反应？
12	溶栓后使用龙心素胶囊是否会增加出血风险？
13	龙心素胶囊与抗血小板或抗凝药物合用是否会增加出血风险？
14	龙心素胶囊的禁忌人群有哪些？
15	特殊人群(老年人、孕产妇)的用药是否存在安全隐患？

5 疾病诊断

5.1 西医诊断要点

西医诊断依据中国中西医结合学会神经科专业委员会发布的《中国脑梗死中西医结合诊治指南2017》^[7]和中华医学会神经病学分会脑血管病学组2018年发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]进行制定。急性缺血性脑卒中（急性脑梗死）诊断要点包括：

（1）急性起病；

（2）局灶神经功能缺损（一侧面部或肢体无力或麻木，语言障碍等），少数为全面神经功能缺损；

(3) 症状或体征持续时间不限（当影像学显示有责任缺血性病灶时），或持续 24 h 以上（当缺乏影像学责任病灶时）；

(4) 排除非血管性病因；

(5) 脑CT / MRI排除脑出血。

(6) 符合TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)分型法中的大动脉粥样硬化性、小动脉闭塞性及心源性栓塞型脑梗死的诊断标准^[9]：

①大动脉粥样硬化性(Large-artery atherosclerosis, LAA)指颈部大动脉或颅底较大动脉粥样硬化病变引起的脑梗死。临床表现主要为皮层损害体征，如失语、意识改变、体像障碍等，或有脑干、小脑损害体征。辅助检查要求颈部血管彩超或脑血管造影(DSA)显示颅内或颅外大动脉狭窄>50%。影像学(CT或MRI)要求大脑皮层、脑干，小脑或皮层下梗死灶直径>1.5cm。

②小动脉闭塞性(Small-artery occlusion, SAO)指颅内小动脉病变引起的腔隙性脑梗死。临床表现为腔隙综合征,包括纯运动性、纯感觉性、感觉运动性、共济失调轻偏瘫综合征等，且无大脑皮层受累的表现。影像学要求头部CT或MRI正常或梗死灶直径<1.5cm。

③心源性栓塞 (cardioembolism, CE)指由于心脏来源的栓子引起的动脉阻塞,心源性栓子分为高危和中危组。诊断“可能”或“很可能”的心源性栓塞,须发现至少一种心脏来源的栓子；临床和脑影像所见与LAA分型所见相似；既往2个及以上供血区的TIA或脑卒中及系统性栓塞的证据；如患者脑卒中为CE“中危”栓子来源且排除其他病因，诊断为“可能的”心源性栓塞。

5.2 中医诊断要点

中医诊断及分类标准依据2018年国家药品监督管理局发布的《中药新药治疗中风临床研究技术指导原则》^[10]。符合中医中风诊断标准，疾病分期包括急性期、恢复期和后遗症期。

疾病诊断：

(1) 以突然昏仆、不醒人事、半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩或不语、偏身麻木，或不经昏仆而仅以半身不遂、口舌歪斜、言语不利为主症；

(2) 急性起病，发展迅速，与自然界的“风”的特点相似；

(3) 症状和体征持续24小时以上；

(4) 多发于年龄在40岁以上者。

(5) MRI或CT显示有脑缺血或脑出血责任病灶以及脑脊液、眼底检查有助于本病的诊断。

病类诊断:

(1) 中经络: 符合中医中风诊断标准, 无神志障碍者;

(2) 中脏腑: 符合中医中风诊断标准, 有神志障碍者;

疾病分期:

临床上根据病程长短分为急性期、恢复期和后遗症期。急性期指发病后2周以内, 中脏腑可至1个月; 恢复期指发病2周至半年以内; 后遗症期指发病半年以上。

6 临床应用建议

6.1 药品适应症

龙心素胶囊主要用于瘀血阻络所致的缺血性中风, TOAST 分型为大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型, 症见半身不遂, 肢体麻木, 口舌歪斜等^[11-16] (共识建议、说明书)。

6.2 临床疗效

1. 共识推荐意见

(1) 单用龙心素胶囊治疗缺血性中风病恢复期患者, 在提高中医证候总有效率方面, 优于溶栓胶囊 (证据级别: C级; 共识推荐意见: 强推荐)。

证据概要: 1 篇 RCT 结果显示, 单用龙心素胶囊治疗缺血性中风病恢复期患者, 在提高中医证候总有效率方面, 优于溶栓胶囊[289/303 (95.4%) vs 90/101 (89.1%)], RR=1.07, 95% CI: 1.008-1.172, P=0.0314]。

(2) 龙心素胶囊联合基础用药 (参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》) 治疗缺血性中风患者, 在改善C-反应蛋白方面, 优于单纯基础用药 (证据级别: D级; 共识推荐意见: 弱推荐)。

证据概要: 1 篇 RCT 结果显示, 龙心素胶囊联合基础用药 (阿司匹林及降压降糖药) 治疗缺血性中风(颈动脉粥样硬化)患者, 在改善C-反应蛋白方面, 优于单纯基础用药 (阿司匹林联合降压降糖药) [10.5±3.28 (n=78) vs 20.64±6.26 (n=78)], MD =10.14, 95% CI: 8.559-11.72, P<0.001]。

(3) 龙心素胶囊联合基础用药（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》）治疗缺血性中风患者，在改善纤维蛋白原方面，优于单纯基础用药（证据级别：D级；共识推荐意见：强推荐）。

证据概要：1 篇 RCT 结果显示，龙心素胶囊联合基础用药（阿司匹林及降压降糖药）治疗缺血性中风(颈动脉粥样硬化)患者，在改善纤维蛋白原方面，优于单纯基础用药（阿司匹林联合降压降糖药） $[3.6 \pm 0.8 (n=78) \text{ vs } 5.3 \pm 1.3 (n=78)]$ ，MD =1.7，95% CI: 1.359-2.041， $P < 0.001$ 。

2. 共识建议

(1) 龙心素胶囊可用于治疗大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型缺血性中风患者（共识建议）。

(2) 龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》）可改善缺血性中风患者临床症状（如半身不遂，肢体麻木，口舌歪斜等）（共识建议）。

(3) 龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》）可降低缺血性中风患者mRS评分（共识建议）。

(4) 龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》）可降低缺血性中风患者NIHSS评分（共识建议）。

(5) 龙心素胶囊联合常规治疗（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》）可提高缺血性中风患者BI评分（共识建议）。

6.3 适宜分期

龙心素胶囊治疗缺血性中风患者在急性期溶栓24小时后（需进行风险评估）、恢复期和后遗症期均可应用（共识建议）。

6.4 中医证候

龙心素胶囊治疗缺血性中风患者需要中医辨证，适宜于瘀血阻络证患者（说明书及共识建议）。

6.5 用法用量

龙心素胶囊治疗缺血性中风患者的剂量为饭后口服一次1粒，一日3次（每粒装0.15g）（说明书及共识建议）。

6.6 疗程

龙心素胶囊治疗缺血性中风患者推荐疗程为30天，建议2-3个疗程（说明书及共识建议）。

6.7 联合用药

龙心素胶囊可联合使用阿司匹林、氯吡格雷等药物（参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》）治疗缺血性中风患者，并定期监测血常规等安全性指标（共识建议）。

7 安全性

7.1 不良反应

监测数据显示，龙心素胶囊治疗缺血性中风患者临床不良反应包括恶心、呕吐、胃胀气、腹痛、腹泻、腹胀、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、心慌等（说明书及共识建议）。

7.2 禁忌

龙心素胶囊治疗缺血性中风禁忌人群包括出血性疾病患者、对本品及所含成份过敏者、凝血功能异常者、孕产妇（说明书及共识建议）。

7.3 注意事项

有出血倾向者慎用；过敏体质者慎用（说明书及共识建议）。

8 利益相关说明

8.1 资助情况

本共识由中华中医药学会立项，受国家中医药管理局岐黄学者-国家中医药领军人才支持计划（国中医药人教发[2018]12号；国中医药人教函[2022]6号）支持。

8.2 利益冲突情况

本共识 35 名专家及工作组秘书在参加项目工作前均实名签署了“利益冲突声明书”，填好的所有声明表扫描件提交共识归口单位统一存档。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不影响起草组专家对于共识研制的决策，亦不参与共识研制中的决策工作。

附录 A

(资料性附录)

龙心素胶囊的研究材料

A. 1 中医理论基础

气虚血瘀是缺血性中风的一个重要病理机制，气虚为本病的主要病理基础，血瘀为疾病临床转归的必然形式^[17-18]。机体长期处于气虚状态下就会弱化血流力量，造成血液运行迟缓，且流动过程不顺畅，血瘀对脉络造成阻碍，并进一步影响血液的正常运转与流通，导致瘀血阻塞脉络，外部刺激后，易造成瘀血闭阻脑窍，最终诱发中风。地龙中提取的蚓激酶可以减轻血液黏稠度，改善微循环，延长体外血栓形成的时间，抗凝但不影响止血，有助于防治血栓，非常适用于脑血管病的防治、中风后遗症的恢复、脑梗死和缺血性脑卒中的治疗等。

地龙在我国做为药物应用已有数千年的历史，中医应用地龙治疗中风历史悠久。《本草纲目》中记载：地龙可治“小儿热病癫痫、疗耳聋、治中风、痛疾、喉痹”等。在治疗中风后遗症的经方“补阳还五汤”中，地龙是主要药物之一。匡培根^[19]等 1984 年实验结果亦证明，地龙对缺血性脑卒中确有保护作用。

龙心素胶囊主要成分为鲜地龙提取物，全程控温、独有多种酶系、活性成份高。其功能主治为活血通络。用于瘀血阻络所致的缺血性中风，症见半身不遂，肢体麻木，口舌歪斜。龙心素胶囊的功效主治符合中医治疗缺血性中风中的活血通络法，临床定位为活血通络剂。

A. 2 药学研究

(1) 物质基础

龙心素胶囊为单味药组方，采用中国药典地龙品种鲜品提取物制药，全程控温，确保地龙体内的酶类等活性成分得到最大限度的保留。龙心素胶囊的主要活性成分为鲜地龙中的水解蛋白酶—蚓激酶，它能够明显改善神经功能缺损程度及血液流变学各项指标，在治疗心脑血管疾病方面疗效确切^[20-21]。

(2) 质量控制

龙心素胶囊以传统药用鲜地龙为药材，采取现代生物提取制备工艺。冰冻鲜地龙通过自溶水解、高速离心、醇沉，低温干燥后得到鲜地龙提取物。鲜地龙提取物在 15~180kDa 均有蛋白分布，主要分布在 26~34kDa，与文献报道的蚓激酶分子量分布相符。鲜地龙提取物中可溶性蛋白含量为 26.56±3.57%，氨基酸含量约 3.6%，总多糖含量为 (8.31±0.2)%~(9.86±0.05)%，比活为 (34.64±3.98) U·μg⁻¹，其比活与蚓激酶标准品相当，且是市售蚯蚓酶比活的 1.5 倍^[22]。采用生化溶圈法测定龙心素胶囊的活性，每粒含纤溶活性不得低于 22.5 万单位，约相当于蚓激酶标准品 10 万单位。

A. 3 药理研究

地龙首次记录于《神农本草经》中，为钜蚓科动物参环毛蚓、通俗环毛蚓、威廉环毛蚓或栉盲环毛蚓的干燥体。现代药理研究证实，龙心素胶囊及其药效成分鲜地龙提取物具有明确的抗凝血、抗血栓等作用^[23]。一项龙心素胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤后 p53 蛋白表达的影响研究发现，龙心素胶囊能减轻脑组织的缺血再灌注损伤，改善神经功能缺失。其作用机制可能与其抑制脑组织 p53 蛋白表达有关。

1. 脂类成分

地龙总脂类中脂肪酸种类较多，其中高度不饱和脂肪酸如油酸、花生四烯酸等的含量较高^[24-26]。高度不饱和脂肪酸能防治动脉粥样硬化和高血脂；脂类成分是地龙防治心脑血管疾病的有效成分之一^[27]。程能能等^[28]从地龙脂质类成分中分离得到了一种类血小板活化因子的物质，认为是地龙体内重要的降压成分。

2. 氨基酸

地龙含有 8 种人体必需的氨基酸，其中丙氨酸、赖氨酸等含量较高^[29]。何红等^[30]认为酶类成分的降解产物或小分子化合物是活性成分，得出地龙提取物中游离的谷氨酸、甘氨酸等是神经递质或递质的前体物质，其中缬氨酸、（异）亮氨酸可通过血脑屏障，进而发挥调节神经递质代谢和抗脑组织缺氧等作用。苯丙氨酸能降低心血管疾病的发病率，并具有抗自由基、预防缺血-再灌注损伤的作用；赖氨酸和蛋氨酸合用能抑制高血压；精氨酸可抑制血小板聚集及减少氧自由基损伤^[31]。

3.蛋白质类

地龙中富含蛋白质，其蛋白质由 18 种氨基酸组成，其中以亮氨酸和谷氨酸含量最高。地龙中具有溶栓活性的蛋白类成分主要分为 3 类，分别为蚯蚓纤溶酶、蚓激酶和蚓胶原酶。胶原酶可水解胶原，因而可降解陈旧性血栓表面坚固的外壳蛋白以对陈旧性血栓起作用，这是蚯蚓纤溶酶和蚓激酶都不具备的性质。

A. 4 非临床安全性研究

(1) 龙心素胶囊小鼠灌胃给药急性毒性实验

杨荣等进行了龙心素胶囊小鼠灌胃给药急性毒性实验。采用最大给药量法对龙心素胶囊（批号 080501-1）进行小鼠灌胃给药急性毒性实验，24 小时内一次灌胃给予 ICR 小鼠受试药物，连续饲养观察 14 天。结果：溶媒对照组和给药组动物一般状态良好，体重增加，未出现明显毒副反应和死亡，最大给药量为 16.0g/40ml/kg.bw，为成人临床用药量的 2133 倍。

(2) 龙心素胶囊大鼠灌胃给药 12 周停药恢复四周长期毒性实验

杨荣等进行了龙心素胶囊大鼠灌胃给药 12 周停药恢复四周长期毒性实验。采用 SD 大鼠灌胃给予龙心素胶囊（批号 080501-1）内容物，进行连续给药 12 周停药恢复四周长期毒性实验。128 只 SD 大鼠，以体重分段随机分为四组，每组 32 只，设溶媒对照组和龙心素胶囊低（0.2g/kg.bw）、中（0.4g/kg.bw）、高（0.8g/kg.bw）三个剂量组，按 10ml/kg.bw 灌胃给药，相当于成人临床用药量 26.7、53.4、106.7 倍。给药期间观察动物的一般体征、进食量和体重变化；于

给药末期即第 12 周，每组解剖 20 只动物，停药恢复 4 周每组解剖 12 只动物，雌雄各半，取血进行血液学、血清生化学及电解质指标检查；解剖、肉眼观察各脏器、器官，称量脏器，计算脏器系数并进行病理组织学检查。结果：三个剂量组均未观察到实验动物出现明显毒副反应；实验动物血液学、血清生化学及电解质检测指标未见明显异常；未观察到实验动物脏器、器官与受试药物相关的病理组织形态学改变；连续 12 周灌胃给予批号为 080501-1 的龙心素胶囊 0.2g/kg.bw，相当于成人临床用药量 26.7 倍以下为安全剂量参考范围。

参考文献

- [1]人力资源和社会保障部.关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知.人社部发〔2009〕159号.
- [2]人力资源和社会保障部.关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知.人社部发〔2017〕15号).
- [3]国家医保局，人力资源社会保障部.关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》的通知.医保发〔2019〕46号.
- [4]国家医保局，人力资源社会保障部.关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》的通知.医保发〔2020〕53号.
- [5]国家医保局，人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》的通知（医保发〔2021〕50号）
- [6]国家医保局，人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》的通知（医保发〔2023〕5号）
- [7]高长玉,吴成翰,赵建国等.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(02):136-144.
- [8]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.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.
- [9]Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24: 35-41.

- [10]国家市场监督管理总局. 中药新药治疗中风临床研究技术指导原则: 国家药品监督管理局. 2018. <http://cnda.cfda.gov.cn/WS04/CL2138/300068.html>.
- [11]袁光雷,程世庆.龙心素治疗脑血栓形成 30 例[J].医药导报,2002(05):287-288.
- [12]黄建民,王凯华,陈晓峰等.龙心素对颈动脉粥样硬化斑块作用的临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(09):106-107.
- [13]周增杰,曾存芝,尹艳.龙心素与非诺贝特降血脂疗效比较[J].医药导报,1998(01):8.
- [14]戈午.龙心素胶囊治疗顽固性头痛 37 例[J].新中医,2004(03):61-62.
- [15]郑福铭,袁根法,朱巧斌.龙心素治疗高血压 586 例分析[J].中国实用内科杂志,2000(09):551.
- [16]蒋斌,吴霞,蒋小凤等.龙心素联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病周围血管病变的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(01):10-13.
- [17]孙景波,华荣.张学文教授从气虚血瘀论治中风病的经验[J].陕西中医学院学报,1991,14(3):1-2.
- [18]朱连雨,高芳瑜.补阳还五汤治疗缺血性中风气虚血瘀型 35 例[J].光明中医,2019,34(04):572-574.
- [19]匡培根,周新富,郎森阳等.地龙与缺血性脑卒中[J].中国人民解放军军医进修学院学报,1984(01):119-122.
- [20]周海,王春维,张怡等.蚓激酶的提取纯化及性质研究[J].中国生化药物杂志,2011,32(3):212-216.
- [21]滕文娇,孙晋民.蚓激酶的药学与临床研究进展[J].西北药学杂志,2011,26(01):69-72.
- [22]吴娅丽,马韞楠,张琦等.地龙抗凝血活性体外评价方法的建立[J].中国现代应用药学,2019,36(20):2527-2530.
- [23]吴娅丽,马韞楠,杜守颖.中药地龙抗血栓活性研究进展[J].中华中医药杂志(原中国医药学报),2019,35(6):3015-3018.
- [24]肖寄平,张炜煜,杨雪等.地龙中脂肪酸成分研究.时珍国医国药,2010,21(11):2760-2762.
- [25]彭劲甫,杨得坡,黄世亮等.地龙的药理作用与保健功能.中药材,2000,23(2):114-117.
- [26]郭征兵.中药地龙的药理作用及活性成分分析.当代医学,2017,23(19):199-200.
- [27]杜航,孙佳明,郭晓庆等.地龙的化学成分及药理作用.吉林中医药,2014,34(7):707-709.

- [28]程能能,马越鸣.地龙中降压的类血小板活化因子物质.中国中药杂志,1993,18(12):747-749
- [29]詹云丽,黄璐敏,黄丹莹等.广地龙药材氨基酸类成分指纹图谱研究.中药材,2009,32(9):1350-1353.
- [30]何红,车庆明,孙启时.地龙提取物的抗凝血作用.中草药,2007,38(5):733-735.
- [31]钟良玮,张祖珣,单鸿仁.双胸蚓胶原酶的萃取,纯化,性质及化学组成的研究.中国生物化学与分子生物学报,1991,7(3):291-296.

GS/CACM 公尔格