



专 家 共 识

GS/CACM ×××—202×
代替×××××××

脑血疏口服液治疗中风临床应用专 家共识

Expert consensus on the clinical application of Naoxueshu oral liquid in
the treatment of stroke

(稿件类型：公示稿)

(本稿完成时间：2023年9月13日)

2023-××-××发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目次

前言	I
引言	II
1 推荐意见/共识建议概要表	1
2 范围	2
3 药物基本信息	3
3.1 处方来源	3
3.2 成分、功能主治	3
3.3 产品资质	3
4 临床问题清单	3
5 规范性引用文件	4
6 疾病诊断	4
6.1 中医诊断要点	4
6.2 西医诊断要点	5
7 临床应用建议	6
7.1 适应证	6
7.2 临床疗效	7
7.3 应用时机	10
7.4 用法用量及疗程	10
7.5 联合用药	10
8 安全性	11
8.1 注意事项和禁忌	11
8.2 不良反应及其应对措施	11
9 利益相关说明	12
附录 A（资料性）脑血疏口服液的相关基础研究材料	13
参考文献	16

前 言

本文件为中华中医药学会专家共识。

本文件按照 GB/T1.1-2020《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。

本文件由河南中医药大学第一附属医院、北京中医药大学脑病研究院、山东沃华医药科技股份有限公司提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件牵头专家：王新志 高颖。

本文件专家组（按姓氏笔画排序）：万政强 王新志 王菁婧 王健 兰青 刘向哲 刘建平 刘合玉 师蔚 孙树杰 宋珏娴 张根明 杨文明 杨俊生 陈通 邱炳辉 周红霞 林元相 罗玉敏 欧阳辉 赵性泉 赵建军 荆志伟 洪华 俞晓飞 姜亚军 高颖 高永红 郭艳 袁灿兴 廖晓凌 薛孟周。

本文件方法学专家委员会专家：刘建平。

本文件多中心临床研究团队：河南中医药大学第一附属医院王新志团队、北京中医药大学高颖团队、郑州大学第一附属医院王菁婧团队。

本文件起草单位：河南中医药大学第一附属医院、北京中医药大学脑病研究院、郑州大学第一附属医院。

本文件主要起草人：王新志 高颖 周红霞 王菁婧。

本文件主要执笔人：周红霞 王菁婧 王新志 高颖。

本文件工作组：周红霞 董兴鲁 许颖智 宋研博 孙永康 胡婕 邢亚彬 葛煜 李丹溪。

本文件通讯作者：王新志 高颖。

本文件秘书：周红霞 葛煜 李丹溪 宋研博 胡婕 邢亚彬 董兴鲁 许颖智。

引言

中风的病因病机是在气血内虚的基础上，因劳倦内伤、忧思恼怒、嗜食厚味及烟酒等诱因，引起阴阳失调、气血逆乱、直冲犯脑，导致脑脉痹阻或血溢脉外，根据病灶性质可分为缺血性中风和出血性中风^[1]。中风发病率高、病死率高、致残率高、复发率高，是目前全球第二大致死原因，是中国成人致死、致残的首位病因（Global burden of disease study,GBD; <http://ghdx.healthdata.org/>），严重危害着中老年人的健康。西医学中的脑梗死或脑出血，按照临床表现多属于中医学中风病范畴^[2]。

脑血疏口服液是中国中医科学院西苑医院与沃华医药联合研制的六类中药新药，临床应用证明脑血疏口服液可加速颅内血肿吸收，同时还可减轻脑水肿，有效改善脑出血患者的神经功能和临床综合症状，促进康复，缩短患者住院时间，减少脑出血患者住院带来的医疗卫生费用。凭借独特的疗效和学术价值，脑血疏口服液屡获殊荣：2003年荣获“中国中医科学院科技进步奖”；2004年获“北京市科学技术三等奖”；2008年获批“国家火炬计划”项目；2009年获批“山东省自主创新成果转化重大专项”，被科技部、国家保密局联合授予“国家秘密技术”；2010年获评“国家重点新产品”；2013年获批山东省经信委自主知识产权创新成果转化项目；2018年“一种中药脑血疏制剂”发明专利获评“中国专利优秀奖”；2019年获批“十三五”国家重点研发计划项目“基于出血性中风病证结合通治方案的作用机制研究”用药；入选《中药大品种科技竞争力报告》。

但临床上对脑血疏口服液用于中风的适用范围、用药时间、用法用量、使用疗程等并不明确。本文件在全面梳理该品种临床文献的基础上，根据现有循证证据，结合专家临床经验，按照中华中医药学会《中成药临床应用专家共识研制技术规范》，明确脑血疏口服液治疗中风病的类型、优势环节、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。

脑血疏口服液治疗中风临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

本文件针对有循证证据的临床问题，采用 GRADE 分级进行证据质量评价，由名义组法参会专家综合权衡后给出推荐强度，形成推荐意见。针对共识基础问题及无循证证据的临床问题，采用问卷调查收集专家临床经验并结合文献资料，通过名义组法形成共识建议。推荐意见的推荐强度包括强推荐、弱推荐、无明确推荐、强不推荐、弱不推荐。共识建议强度包括：建议、中立、不建议。推荐强度的形成综合考虑以下因素：①证据质量：证据质量越高越适合制定一个强推荐，反之亦然。②利弊平衡：利弊间的差别越小越适合制定一个强推荐，反之亦然。③经济学：一项干预措施的花费越低，消耗的资源越少，越适合制定一个强推荐。④患者的价值观和意愿：患者之间的价值观和意愿差异越小或不确定性越小越适合制定一个强推荐。本文件共形成 8 条推荐意见和 13 条共识建议。见表 1、2。

表 1 共识推荐意见概要

序号	共识条目	证据级别	推荐意见 (投票结果)
1	脑出血急性期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程≥2周），可促进血肿吸收。	B 级	强推荐 (17/22,77.27%)
2	脑出血急性期患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可改善临床症状（疗程≥4周）、提高患者（治疗前 BI 指数≥40分）日常生活能力（疗程≥4周）、降低二次脑损伤发生率（疗程≥2周）、改善预后（疗程≥2周）。	B 级	强推荐 (17/22,77.27%)
3	脑出血恢复期患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程2个月），可改善临床症状、提高日常生活能力、降低残障程度及脑血管终点事件的发生。	C 级	强推荐 (15/22,68.18%)
4	脑出血术后患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程≥4周），可改善临床症状。	C 级	强推荐 (15/22,68.18%)
5	脑梗死急性期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可改善临床症状（疗程≥7天）、提高日常生活质量（疗程≥7天）、减轻炎症反应（疗程为2周）和神经损伤（疗程为2周）。	B 级	强推荐 (12/22,54.55%)
6	脑梗死恢复期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程1个月），可改善临床症状、减轻神经损伤。	B 级	强推荐 (13/22,59.09%)
7	脑梗死恢复期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程1个月），可改善脑动脉血流情况。	B 级	强推荐 (12/22,54.55%)
8	创伤性颅内出血患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可促进血肿吸收（疗程≥10天）、改善临床症状（疗程≥1个月）、提高日常生活能力（疗程≥2周）。	C 级	强推荐 (13/22,59.09%)

表 2 共识建议概要

类型	序号	共识条目	建议强度 (投票结果)
适应证	1	基于脑血疏口服液的药物组成，本药可用于治疗各种类型的中风见气虚或血瘀证者，具体包括出血性中风、缺血性中风（包括中风先兆）和混合性中风。	共识建议 (20/22,90.91%)
	2	基于脑血疏口服液的药物组成，本药适用于气虚血瘀所致中风，但更适用于具有血瘀兼气虚证候特点的出血性中风患者。	共识建议 (21/22,95.45%)

表 2 共识建议概要 (续)

类型	序号	共识条目	建议强度 (投票结果)
适应证	3	基于脑血疏口服液的药物组成, 本药可用于治疗各种西医类型的出血性中风见气虚或血瘀证者, 具体包括脑出血、蛛网膜下腔出血、创伤性颅内出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿的急性期、恢复期及后遗症期。脑卒中合并脑微出血患者符合气虚或血瘀证者亦可参照使用。但对上述不同类型颅内出血疾病的应用时机应结合病因谨慎把握, 具体可参见第 7.12 条目下共识建议及其说明。	共识建议 (20/22,90.91%)
	4	出血性中风患者符合血瘀证诊断标准, 血瘀是出血性中风的基本证型, 活血化瘀法是其基本疗法, 对于不同证型的出血性中风患者, 在结合相关中医诊疗标准综合辨治的基础上, 可常规使用脑血疏口服液, 以促进血肿吸收, 改善临床症状和预后。	共识建议 (21/22,95.45%)
	5	建议将出血性中风发病后 2 周至 3 个月称为恢复早期。	共识建议 (21/22,95.45%)
疗效	6	脑出血术后患者、脑出血恢复期仍有血肿残留的患者以及脑梗死后出血转化的患者, 在常规治疗的基础上, 可加用脑血疏口服液, 以促进血肿吸收。	共识建议 (21/22,95.45%)
	7	脑出血急性期患者、脑出血术后患者、脑出血恢复期仍存在脑水肿的患者以及创伤性颅内出血并发脑水肿患者, 在常规治疗的基础上, 均可加用脑血疏口服液, 以促进脑水肿消退。	共识建议 (20/22,90.91%)
应用时机	8	出血性中风和缺血性中风患者应用脑血疏口服液应充分考虑发病时间, 并结合病因, 综合考虑用药时机。一般推荐发病或术后 24-72h 开始服用脑血疏口服液; 对于使用抗凝药、抗血小板药、溶栓治疗相关的脑出血, 应在出凝血时间正常、排除再出血风险后使用; 其他凝血功能障碍相关疾病、血管畸形类疾病、烟雾病等并发脑出血时, 应综合评估, 排除再出血风险后使用脑血疏口服液。	共识建议 (22/22,100%)
用法用量	9	(1) 一次 10 毫升, 一天 3 次, 30 天为 1 个疗程; (2) 餐后半小时口服或鼻饲; (3) 推荐连续使用 3 个疗程为宜。	共识建议 (20/22,90.91%)
联合用药	10	脑血疏口服液与中风常规治疗西药(包括止血、脱水、降颅压、控制血压、控制血糖、营养神经、营养活化脑细胞、抗感染、抑制胃酸等)联用时均不需调整剂量。	共识建议 (22/22,100%)
安全性	11	注意事项: 1) 请在医生指导下应用。2) 有高热、感染、高颅压、高血压者应加用相对应症处理措施。3) 出血量大于 40 毫升或有脑疝表现者, 应考虑结合手术或其他抢救措施。4) 产妇慎用。5) 有再出血倾向的患者慎用。	共识建议 (21/22,95.45%)
	12	禁忌: 对本药物及成分(黄芪、水蛭、石菖蒲、牛膝、牡丹皮、大黄、川芎)过敏者应禁用。孕妇禁用。	共识建议 (21/22,95.45%)
	13	根据既往报道, 脑血疏口服液可出现以胃肠道及皮肤粘膜症状为主要表现的不良反应, 如恶心、呕吐、腹泻、皮疹等。如服药后出现上述不良反应或其他可疑与本药相关的不良反应, 应首先判断其与脑血疏口服液的相关性, 充分排除其他诱因, 若明确不良反应由脑血疏口服液引起, 应综合考虑患者自身情况进行相应处理。如: 因服用脑血疏口服液出现恶心、呕吐症状, 可改为餐后服药; 若在急性期因服用脑血疏口服液出现大便偏稀, 可综合考虑患者耐受情况, 暂不予处理, 以保证大便通畅; 对于其他不良反应, 症状轻微时可先加强观察, 如不能自行缓解则立即行相应处理; 若患者上述症状严重, 建议适量选用抑酸制剂或抗组胺类及外用对症药物, 若症状仍不能缓解可停服本制剂同时到相关专科进行诊治。	共识建议 (22/22,100%)

2 范围

本《共识》规定了脑血疏口服液治疗中风的术语和定义、适应症、干预建议、安全性等。

本《共识》适用于使用脑血疏口服液治疗中风患者。

本《共识》适用于各级中医院、中西医结合医院、综合医院、基层卫生服务机构等医疗机构。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

脑血疏口服液是中国中医科学院西苑医院谢道珍教授经过多年的临床实践所研制的中成药，由中医经典《金匱要略》中大黄蟪虫丸及《医林改错》中的补阳还五汤加减而成。

3.2 成分、功能主治

方药组成：黄芪、水蛭、石菖蒲、牛膝、牡丹皮、大黄、川芎。

功能主治：益气、活血、化痰。用于气虚血瘀所致中风。症见半身不遂，口眼喎斜，舌强语蹇，偏身麻木，气短乏力，舌暗苔白或白腻，脉沉细或细数，出血性中风急性期及恢复早期见上述症候者。

3.3 产品资质

脑血疏口服液是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（2022年版）中乙类药物，国家保密技术品种，国家发明专利产品，国家重点研发产品。

4 临床问题清单

本文件通过梳理说明书、文献预检索、专家访谈、问卷调研、名义组法等共形成16个临床广泛关注的问题。见表3。

表3 临床问题清单

类型	序号	临床问题
适应证	1	脑血疏口服液说明书“用于气虚血瘀所致中风”中所说“中风”的具体范畴？
	2	脑血疏口服液更适用于哪种类型的中风患者？
	3	脑血疏口服液的适应症“出血性中风”的具体范畴？
	4	脑血疏口服液是否适用于不同证型的出血性中风患者？（中医/中西医）
	5	脑血疏口服液说明书中用于“出血性中风恢复早期”的具体时间限定？
疗效	6	出血性中风患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，能否促进脑血肿吸收？
	7	出血性中风患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，能否改善脑水肿程度？
	8	出血性中风患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，能否改善临床症状，改善生活质量，减少复发或加重，降低脑血管终点事件的发生？
	9	缺血性中风患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，能否改善脑动脉血流情况？

表 3 临床问题清单（续）

类型	序号	临床问题
疗效	10	缺血性中风患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，能否改善临床症状，改善生活质量，减少复发或加重，降低脑血管终点事件的发生？
	11	创伤性颅内出血患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，能否改善临床症状，改善生活质量，减少复发或加重，降低脑血管终点事件的发生？
应用时机	12	脑血疏口服液治疗中风的应用时机？
用法用量	13	脑血疏口服液治疗中风的用法、用量及疗程？
联合用药	14	脑血疏口服液合并用药（常规治疗西药、中药）注意事项？
安全性	15	脑血疏口服液的临床使用注意事项和禁忌？
	16	脑血疏口服液常见的临床不良反应，及其应对措施？

5 规范性引用文件

下列文件对本标准的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。本文件中所涉及疾病的术语定义及诊断主要参照以下文件进行。

GB/T 15657-2021《中医病证分类与代码》（<http://www.sac.gov.cn/>）；

GB/T 16751.1-2023《中医临床诊疗术语·疾病部分》（<http://www.sac.gov.cn/>）；

《国际疾病分类第十一次修订本》（International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11）（<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/>）；

ZYYXH/T22-2008《中医内科常见病诊疗指南（中风病）》（2008 中华中医药学会）；

《中国脑出血诊治指南（2019）》（2019 中华医学会神经病学分会）；

《脑出血中医诊疗指南》（2011 中华中医药学会）；

《中国脑血管病临床管理指南》（2019 中国卒中学会）；

《高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识》（2016 北京市中西医结合学会神经科专业委员会）；

《实用血瘀证诊断标准》（2016 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会）；

《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识》（2019 中华医学会神经病学分会）；

《中国脑梗死中西医结合诊疗指南（2017）》（2017 中国中西医结合学会神经科专业委员会）。

6 疾病诊断

6.1 中医诊断要点

6.1.1 中风病

相关诊断要点参见 GB/T 15657-2021、GB/T 16751.1-2023、ZYYXH/T22-2008。根据 GB/T 15657-2021，中医病名为中风病、中风、卒中（编码 A07.01.01.）。根据 GB/T 16751.1-2023，中风病泛指因年老或脏腑虚衰，情志变动，外因诱发，致使风痰入络，或气血逆乱，脑络痹阻，或血溢于脑所引起，以突然昏仆，或半身不遂，口眼喎斜，肢体麻木，舌蹇难言等为特征的一类急慢性颅脑病。包括缺血性中风、出血性中风、混合性中风等。根据 ZYYXH/T22-2008，中风病分期为：急性期 2 周内、部分患者可达到发病 4 周，恢复期 2 周-6 个月，后遗症期 6 个月之后。中风先兆亦属中风范畴[西医诊断为：短暂性脑缺血发作（transient ischemia attack, TIA）]。

6.1.2 出血性中风

相关诊断要点参见 GB/T 15657-2021、GB/T 16751.1-2023、ZYYXH/T22-2008、《脑出血中医诊疗指南》(2011)。根据 GB/T 15657-2021，中医病名为出血性中风(编码 A07.01.01.01)。根据 GB/T 16751.1-2023，出血性中风指因风眩、脑络痹、胸痹心痛等久病虚损，复加情志刺激，或跌仆惊扰，致使气血逆乱，风阳上窜，痰火内扰；或头颅外伤，脑络破损，血溢于脑所致。临床以突然昏仆，不省人事，失语，偏瘫，口噤不开，喉中痰鸣等为特征的中风病急症。

6.1.3 缺血性中风

相关诊断要点参见 GB/T 15657-2021、GB/T 16751.1-2023、ZYYXH/T22-2008、《中国脑梗死中西医结合诊治指南（2017）》。根据 GB/T 15657-2021，中医病名为缺血性中风（编码 A07.01.01.02）。根据 GB/T 16751.1-2023，缺血性中风指因年老虚衰，气血亏损，或情绪、饮食等外因诱发，气血逆乱，痰瘀入络，脑络闭阻所致。临床以休息、静止或睡眠时突然出现偏瘫、失语，或一过性语言蹇涩，短暂昏迷，伴见头晕，一侧肢体麻木或无力等先兆症状为特征的中风病。

6.1.4 混合性中风

参见《混合性中风——一种应予重视的中风类型》（1989 中国神经精神疾病杂志）。自 1989 年国内由黄如训、汪无级教授提出此种类型，指在急性脑血管病中，两种不同性质的血管病变（出血性和缺血性病变）同时或短期（<48h）内先后发生于同一患者。不管这两种病灶在同一血管区或不同的血管区都可归于混合性中风。

6.1.5 血瘀证

参见《实用血瘀证诊断标准》（2016 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会）。

6.2 西医诊断要点

6.2.1 脑出血

参见 ICD-11、《中国脑出血诊治指南（2019）》、《中国脑血管病临床管理指南》（2019）。

根据 ICD-11，西医诊断为脑出血（Intracerebral haemorrhage）（编码 8B00 范畴下疾病），是指脑实质或脑室系统出血引起急性神经功能障碍。

6.2.2 脑梗死

参见 ICD-11、《中国脑血管病临床管理指南》（2019）、《中国脑梗死中西医结合诊治指南（2017）》。根据 ICD-11，西医诊断为脑梗死（Cerebral ischaemic stroke）（编码 8B11 范畴下疾病），是指由脑组织单个或多个部位的局灶性梗死引起急性局灶性神经功能障碍。根据《中国脑梗死中西医结合诊治指南（2017）》，临床诊断应进行分期划分：发病后 6h 以内为超早期；一般发病后 2 周左右为急性期，但应注意与病情的程度有关，轻型者可能提前进入恢复期，危重型的恢复期可能延迟；发病后 2 周~6 个月为恢复期；6 个月以后为后遗症期。

6.2.3 创伤性颅内出血

本文件中“创伤性颅内出血”指“颅内损伤”并伴颅内出血类疾病。根据 ICD-11，西医诊断为颅内损伤（Intracranial injury）（编码 NA07 范畴下疾病）并伴颅内出血，是指由于外力的直接或间接作用而对大脑组织造成的损伤（无论是否破坏结构的连续性）并伴颅内出血。

6.2.4 无症状性脑微出血

参见 ICD-11，西医诊断为无症状性脑微出血（Silent cerebral microbleed）（编码 8B21.1 范畴下疾病），指未引起急性局灶性脑功能障碍的脑实质内的小出血。

6.2.5 脑梗死后出血转化（出血性脑梗死）

参见《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识》（2019）。脑梗死后首次头颅影像检查（CT/MRI）未发现出血，而复查头颅 CT/MRI 时发现颅内出血者称为脑梗死后出血转化，可自然发生或与治疗相关。

7 临床应用建议

7.1 适应证

7.1.1 共识建议

a) 基于脑血疏口服液的药物组成，本药可用于治疗各种类型的中风见气虚或血瘀证者，具体包括出血性中风、缺血性中风（包括 TIA）和混合性中风（共识建议）。

b) 基于脑血疏口服液的药物组成，本药适用于气虚血瘀所致中风，但更适用于具有血瘀兼气虚证候特点的出血性中风患者（共识建议）。

c) 基于脑血疏口服液的药物组成，本药可用于治疗各种西医类型的出血性中风见气虚或血瘀证者，具体包括脑出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿、蛛网膜下腔出血、创伤性颅内出血的急性期、恢复期及后遗症期；脑卒中合并脑微出血患者符合气虚或血瘀证者亦可参照使

用。但对上述不同类型颅内出血疾病的应用时机应结合病因谨慎把握，具体可参见第 7.3 条目下共识建议及其说明（共识建议）。

d) 根据《实用血瘀证诊断标准》，出血性中风患者符合血瘀证诊断标准，血瘀证是出血性中风的基本证型，活血化瘀法是其基本疗法，对于不同证型的出血性中风患者，在结合相关中医诊疗标准综合辨治的基础上，可常规使用脑血疏口服液，以促进血肿吸收，改善临床症状和预后（共识建议）。

e) 建议将出血性中风发病后 2 周至 3 个月称为恢复早期（共识建议）。

7.1.2 建议说明

脑血疏口服液组方具有益气、活血、化瘀的功能，同时兼有一定的化痰、熄风、开窍、通腑作用，组方整体较平和。专家调研结果显示，临床上在脑出血急性期应用脑血疏口服液并无助热风险。证据显示，常规治疗的基础上，在急性期加用脑血疏口服液（疗程 ≥ 14 天），可提高脑出血患者和脑梗死患者的临床有效率（治疗后 NIHSS 评分降低 $\geq 18\%$ ）^[4-13]。项目组完成的一项针对混合性中风患者（包括混合性中风伴失语症^[14-15]、出血性脑梗死^[16]）的 meta 分析结果显示，采用标准西药加脑血疏口服液治疗 2 周后可降低 mRS ≥ 3 分的患者比例；治疗 4 周后可降低 NIHSS 评分。根据中医理论及现代药理研究，脑血疏口服液既能活血止血、又能通腑泻热，结合说明书内容及医保目录，在中医、西医方面本药均较适合出血性中风急性期患者的治疗。根据 GB/T 16751.1-2023，出血性中风包括“头颅外伤，脑络破损，血溢于脑”所致的“创伤性脑出血”。硬膜下血肿、硬膜外血肿、蛛网膜下腔出血多属中医出血性中风范畴。多项随机对照试验结果直接表明，脑血疏口服液对慢性硬膜下血肿^{[31][32]}、蛛网膜下腔出血^[33]、急性脑卒中合并脑微出血^[34]均具有较好的疗效和安全性。但项目组专家认为，对上述疾病应用脑血疏口服液的时机选择应充分结合病因考虑再出血风险。对于动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血，因再出血风险较大，应尽快行开颅夹闭手术或血管内介入栓塞治疗。项目组部分专家表示，考虑到术后再出血风险降低，故术后仍可酌情启用脑血疏口服液。2000 年全国脑血管专题研讨会对出血性脑卒中的分期标准为：急性期 1-1.5 个月；恢复期 1.5 或 2-6 个月；后遗症期 6 个月后^{错误!未找到引用源。}。结合《中医内科常见病诊疗指南》中对中风的分期标准，为了达成对恢复早期病程时间的统一理解，结合脑出血的病理改变和临床症状，本文件建议将发病后 2 周至 3 个月称为出血性中风恢复早期。

7.2 临床疗效

7.2.1 脑出血

7.2.1.1 推荐意见

a) 脑出血急性期患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程 ≥ 2 周），可促进血肿吸收（B 级证据，强推荐）。

b) 脑出血急性期患者，常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可改善临床症状（疗

程 ≥ 4 周)、提高患者(治疗前 BI 指数 ≥ 40 分)日常生活能力(疗程 ≥ 4 周)、降低二次脑损伤(SBI)发生率(疗程 ≥ 2 周)、改善预后(B 级证据, 强推荐)。

c) 脑出血恢复期患者, 常规治疗的基础上, 加用脑血疏口服液(疗程 2 个月), 可改善临床症状、提高日常生活能力、降低残障程度及脑血管终点事件的发生(C 级证据, 强推荐)。

d) 脑出血术后患者, 常规治疗的基础上, 加用脑血疏口服液(疗程 ≥ 4 周), 可改善临床症状(C 级证据, 强推荐)。

e) 脑出血术后患者、脑出血恢复期仍有血肿残留的患者以及脑梗死后出血转化的患者, 在常规治疗的基础上, 可加用脑血疏口服液, 以促进血肿吸收(共识建议)。

f) 脑出血急性期患者、脑出血术后患者、脑出血恢复期仍存在脑水肿的患者以及创伤性颅内出血并发脑水肿患者, 在常规治疗的基础上, 均可加用脑血疏口服液, 以促进脑水肿消退(共识建议)。

7.2.1.2 推荐/建议说明

针对脑出血急性期患者的证据显示, 在常规治疗的基础上, 加用脑血疏口服液, 可促进血肿吸收^[4,36-41], 降低的 NIHSS 评分(疗程 ≥ 4 周)^[4-5,36-37,40-41,47]、降低二次脑损伤(SBI)发生率(疗程 ≥ 2 周)^[48-49]、升高 BI 指数(疗程 ≥ 4 周)^[4,37,41]、改善 GOS 评分预后良好率^[48-49]; 针对脑出血恢复期患者, 在常规治疗的基础上, 加用脑血疏口服液, 可降低 NIHSS 评分^[50-53]、降低 mRS(疗程 ≥ 2 个月)^[51-53]、升高 BI 指数(疗程 ≥ 2 个月)^[50,52-53]、改善 PRO 评分(疗程 ≥ 2 个月)^[52-53]; 针对脑出血术后患者, 在常规治疗的基础上, 加用脑血疏口服液, 可降低 NIHSS 评分(疗程 ≥ 4 周)^[54-55]。考虑到纳入试验盲法和分配隐藏的缺失, 存在一定偏倚风险, 降低证据级别为 B 级。且针对脑出血恢复期纳入的部分研究置信区间跨越等效线, 影响了试验结果的精确性, 降低证据级别为 C 级; 针对脑出血术后所纳入的研究经计算样本量较小, 影响了精确性, 降低证据级别为 C 级。一项针对高血压脑出血术后患者的随机对照试验, 对照组(n=31)应用微创穿刺引流术及常规综合对症治疗, 治疗组(n=31)在对照组基础上加用脑血疏口服液, 治疗组 10d、15d 时的脑部残留血肿量均为 0mL, 对照组 10d、15d 时的脑部残留血肿量是 1.8mL \pm 0.1mL、1.60mL \pm 0.08mL, 差异有统计学意义^[42]。目前尚缺乏脑血疏对脑出血恢复期血肿残留患者以及脑梗死后出血转化患者血肿体积影响的临床研究, 但鉴于脑血疏促进脑出血急性期患者血肿吸收的良好疗效, 及脑血疏口服液的药物组成及中医理论, 仍建议加用脑血疏口服液。张仲景在《金匮要略·水气病脉证并治第十四》中指出“血不利则为水”, 而脑血疏口服液在活血的同时兼有一定的利尿功效。《神农本草经》载: 水蛭“主逐恶血, 瘀血……利水道”。现代研究表明, 黄芪^[43]、石菖蒲^[44]、怀牛膝^[45]均具有一定利尿作用。故脑血疏口服液中含有多种利尿消肿作用的中药成分, 可用于脑出血后脑水肿的治疗。一项纳入 220 例自发性脑出血患者的多中心观察性研究显示, 脑血疏治疗 14 天后脑水肿缓解(脑水肿评分从 3 分到 2 分, $P<0.0001$), 且在安全性结果中

未发现有临床意义的变化^[46]。

7.2.2 脑梗死

7.2.2.1 推荐意见

a) 脑梗死急性期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可改善临床症状（疗程 ≥ 7 天）、提高日常生活质量（疗程 ≥ 7 天）、减轻炎症反应（疗程为2周）和神经损伤（疗程为2周）（B级证据，强推荐）。

b) 脑梗死恢复期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程1个月），可改善临床症状、减轻神经损伤（B级证据，强推荐）。

c) 脑梗死恢复期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液（疗程1个月），可改善脑动脉血流情况（B级证据，强推荐）。

7.2.2.2 推荐说明

针对脑梗死急性期患者的证据显示，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可降低NIHSS评分（疗程 ≥ 7 天）^[7-13,60-63]、增加BI指数（疗程 ≥ 7 天）^[7-8,10,13]、降低hs-CRP（疗程为2周）^[9-10,13,60,63]，降低血清NSE（疗程2周）^[8,13]、升高血清BDNF（疗程2周）^[9-10]；针对脑梗死恢复期患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可降低NIHSS评分（疗程1个月）^[56-59]、增加BI指数（疗程 ≥ 7 天）^[56,59]、降低血清NSE（疗程1个月）^[56-58]、升高血清BDNF（疗程1个月）^[56-58]、增加大脑中动脉血流速度（疗程1个月）^[56-58]、增加基底动脉血流速度（疗程1个月）^[56-59]。因NIHSS评分、BI指数作为结局指标存在一定的主观性，且纳入研究大多存在盲法及分配隐藏的缺失，故降低证据级别为B级。血清hs-CRP对反应炎症情况，血清NSE、BDNF对反应神经损伤、神经保护情况，大脑中动脉、基底动脉血流速度对证明脑动脉血流情况均具有间接性，故降低证据级别为B级。

7.2.3 创伤性颅内出血

7.2.3.1 推荐意见

创伤性颅内出血患者，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可促进血肿吸收（疗程 ≥ 10 天）、改善临床症状（疗程 ≥ 1 个月）、提高日常生活能力（疗程 ≥ 2 周）（C级证据，强推荐）。

7.2.3.2 推荐说明

针对创伤性颅内出血患者的证据显示，在常规治疗的基础上，加用脑血疏口服液，可促进血肿吸收（疗程 ≥ 10 天）^[32,64-67]、增加ESS评分（疗程 ≥ 1 个月）^[65,67]、升高BI指数（疗程 ≥ 2 周）^[32,66,68]。因针对血肿体积的部分研究置信区间跨越等效线影响了试验结果的精确性，故降低证据级别为B级。ESS评分、BI指数作为结局指标存在一定的主观性，且纳入研究大多存在盲法及分配隐藏的缺失，且部分研究的置信区间跨越等效线影响了精确性，故

降低证据级别为 C 级。根据临床调研，针对创伤性颅内血肿患者，血肿体积、ESS 评分、BI 指数均为关键指标，故整体证据级别为 C 级。

7.3 应用时机

7.3.1 共识建议

出血性中风和缺血性中风患者应用脑血疏口服液应充分考虑发病时间，并结合病因，综合考虑用药时机。一般推荐发病或术后 24-72h 开始服用脑血疏口服液；对于使用抗凝药、抗血小板药、溶栓治疗相关的脑出血，应在出凝血时间正常、排除再出血风险后使用；其他凝血功能障碍相关类疾病、血管畸形类疾病、烟雾病等并发脑出血时，应综合评估，排除再出血风险后使用脑血疏口服液（共识建议）。

7.3.2 建议说明

目前对于脑血疏口服液治疗中风的应用时机存在争议，对脑出血患者 24h 内使用活血化瘀法的安全性问题观点不一，尚缺乏大样本多中心随机对照试验的证据支持。但根据脑血疏口服液治疗中风的文献情况，具体提到治疗脑出血急性期的时间窗的文献包括发病后 24h^[48,66,70-71]、24-48h^[36-37,72-73]，72h 内^{错误！未找到引用源。}，术后 24h^[75-76]加用脑血疏口服液并取得较好疗效，且未见明显不良反应，提示脑出血患者生命体征稳定后，凝血功能正常，并且没有再出血的倾向，即可使用脑血疏口服液。建议脑出血病人在常规治疗的基础上，早期、足量、按疗程加用脑血疏口服液，以便促进血肿吸收，早期恢复神经功能，提高治疗效果，降低致残率。研究中治疗脑梗死的时间窗均在急性期，加用脑血疏口服液均取得较好疗效，且未见明显相关不良反应，提示脑梗死患者发病后在急性期使用脑血疏口服液安全有效。

7.4 用法用量及疗程

7.4.1 共识建议

1) 一次 10 毫升，一天 3 次，30 天为 1 个疗程；2) 餐后半小时口服或鼻饲；3) 推荐连续使用 3 个疗程为宜。（共识建议）

7.4.2 建议说明

因脑血疏口服液药物成分中水蛭系动物类药物，其空腹服用易引起一定的胃肠不适，建议餐后半小时服用，以减轻患者胃肠不适感。脑血疏口服液中含有大黄成分，对于服药前后大便偏稀的患者可适当考虑减量使用，或减少服药次数，但不建议将患者大便情况作为临床收效或停药的指标。应充分结合患者脑血肿、脑水肿吸收情况，临床症状、生活质量等的改善情况考虑具体用药疗程，推荐连续应用 3 个疗程，以尽量增加临床受益。用于脑微出血的二级预防，可适当延长疗程，并根据具体情况调整用量。

7.5 联合用药

7.5.1 共识建议

脑血疏口服液与中风常规治疗西药（包括止血、脱水、降颅压、控制血压、控制血糖、营养神经、营养活化脑细胞、抗感染、抑制胃酸等）联用时均不需调整剂量（共识建议）。

7.5.2 建议说明

脑血疏口服液治疗出血性中风、缺血性中风、混合性中风的随机对照试验中，治疗组均采用脑血疏口服液联合常规治疗（包括止血、脱水、降颅压、控制血压、控制血糖、营养神经、营养活化脑细胞、高压氧、抗感染、抑制胃酸等）的方式，剂量均为一次 10mL，一天 3 次，疗程 1 周到 3 个月不等，未见明显相关不良反应的报道。目前临床研究中（包括 RCT、对照研究、观察性研究等）明确提及联用的药物有联合依达拉奉^[6,47,83-89]、硝苯地平^[39]、尼莫地平^[90]、神经节苷脂^[4]、甘油果糖^[91-92]等治疗脑出血；联合阿司匹林^[57]、氯吡格雷^[57]、依达拉奉^[93]、尼莫地平^[8]、神经节苷脂^[9]、丁苯酞^[10]治疗脑梗死；联合阿托伐他汀^[94-96]、地塞米松^[94]治疗硬膜下血肿；联合尼莫地平^[33]治疗蛛网膜下腔出血；联合多奈哌齐^[97-98]、尼莫地平^[97]、奥拉西坦^[99]治疗血管性痴呆，均取得良好疗效，且未见明显不良反应。说明脑血疏口服液与上述疾病西医常规治疗药物联用安全有效，不需调整剂量。

8 安全性

8.1 注意事项和禁忌

8.1.1 注意事项：

1) 请在医生指导下应用；2) 有高热、感染、高颅压、高血压者应加用相应对症处理措施；3) 出血量大于 40 毫升或有脑疝表现者，应考虑结合手术或其他抢救措施；4) 产妇产慎用；5) 有再出血倾向的患者慎用。（共识建议）

8.1.2 禁忌：

1) 对本药物及成分（黄芪、水蛭、石菖蒲、牛膝、牡丹皮、大黄、川芎）过敏者应禁用；2) 孕妇禁用。（共识建议）

8.1.3 建议说明

由于脑血疏口服液中含多种中药成分，应在医师指导下辨证使用。对于出血量大于 40 毫升或有脑疝表现者，应考虑神经外科及时会诊评估，有手术指征患者，应考虑结合手术治疗，术后仍可酌情加用脑血疏口服液。对于产妇合并中风者的用药应综合考虑其受益情况，酌情使用。对于其他慎用患者应综合考虑其再出血风险（综合考虑基线血肿体积、口服抗凝药史、发病至首次行头颅 CT 检查时间等因素评估血肿扩大风险。CTA 和增强 CT 的“点征”、平扫 CT 上显示的“黑洞征”“混杂征”及“岛征”、不规则型血肿（姜块状）、分离型血肿、密度不均匀血肿等常为预测脑出血患者血肿扩大的高危指标），酌情使用脑血疏口服液。

8.2 不良反应及其应对措施

8.2.1 共识建议

根据既往报道，脑血疏口服液可出现以胃肠道及皮肤粘膜症状为主要表现的不良反应，如恶心、呕吐、腹泻、皮疹等。如服药后出现上述不良反应或其他可疑与本药相关的不良反应，应首先判断其与脑血疏口服液的相关性，充分排除其他诱因，若明确不良反应由脑血疏口服液引起，应综合考虑患者自身情况行相应处理。如：因服用脑血疏口服液出现恶心、呕吐症状，可改为餐后服药；若在急性期因服用脑血疏口服液出现大便偏稀，可综合考虑患者耐受情况，暂不予处理，以保证大便通畅；对于其他不良反应，症状轻微时可先加强观察，如不能自行缓解则立即行相应处理；若患者上述症状严重，建议适量选用抑酸制剂或抗组胺类及外用对症药物，若症状仍不能缓解可停服本制剂同时到相关专科进行诊治。（共识建议）

8.2.2 建议说明

2020年5月至2022年4月，本报告期内脑血疏口服液不良反应、不良事件报告共26例，出现的不良反应、不良事件主要类型有：恶心5例、呕吐5例、皮疹5例、胃不适4例、头晕3例、肝功能不适2例、腹泻2例、药物过敏1例、腹部不适1例、转氨酶升高1例、发热1例、皮肤发热伴瘙痒1例。文献研究显示，共22篇RCT研究报道了不良事件，其中2篇^[77-78]为部分数据的重复报道，2篇^[38,79]仅说明治疗结束时两组间比较无统计学差异，2篇^[7,13]排除不良反应与脑血疏口服液之间的关系。剩余16篇文献中，9篇^[8-11,39,51,57,80-81]报道两组均未见明显不良反应发生，7篇^[4,6,53,55-56,59,65]报道了两组不良反应的发生例数，研究对象包括脑出血^[4,6,39,51,53,81]，脑出血术后^[55]，脑梗死^[8-11,56-57,59,82]，脑外伤^[65]，样本量共计1624例（治疗组808例、对照组815例），治疗组发生不良事件21例（2.599%），对照组发生不良事件32例（3.926%），两组差异无统计学意义（ $P=0.162 \geq 0.05$ ），说明脑血疏口服液治疗中风安全性良好。其中，刘乃彦^[4]具体报道治疗组血压升高1例，但得到控制；尹立国^[55]报道脑血疏组治疗过程中2例短时间恶心、腹胀，3例腹泻，但无明显证据显示与脑血疏直接相关。王妮^[59]报道观察组出现血压下降3例，恶心呕吐1例，眼球结膜充血2例；齐江彤^[56]报道观察组患者出现轻度转氨酶增高，均未经特殊处理自然恢复。

9 利益相关说明

本文件得到山东沃华医药科技股份有限公司的全程支持。企业秘书及企业人员主要负责会议组织、会务等工作，不参与决策（包括临床问题的构建与确定、推荐意见和共识建议的形成等）。

本文件项目组成员都签署了“利益冲突声明书”，声明“无利益冲突”，且已在正式工作开始前公开了利益声明和评价结果，即所有参与本文件制定的成员均和药品生产企业没有任何经济利益往来。本文件制定过程中“无利益冲突”，为此不会成为本文件制定的偏倚来源，无需进一步处理。

附录 A

(资料性)

脑血疏口服液的相关基础研究材料

A. 1 中医理论基础

脑血疏口服液组方中黄芪甘温，为君药，大补脾胃之元气，使气旺则血行，瘀祛则络通。水蛭、大黄为臣药，水蛭咸苦，破血逐瘀，活血通经，其性迟缓善入，迟缓则生血不伤，善入则坚积易破，功能破瘀血而不伤新血。脑出血患者因元神失司，脏腑功能失调，多腑气不通，大黄苦寒，配伍可攻积滞，清湿热，祛瘀解毒。另外，大黄非徒下胃中之气，也能降气逆于血分之中，助牛膝走而能补，并引浊热下行；且与黄芪相配，防黄芪温燥伤阴，祛邪而不伤正。牡丹皮味苦，既善清血，又善活血，具有凉血散瘀之功效，可使血流畅而不留瘀，血热清而不妄行。牛膝味甘能补，性善下行，逐恶血流结，以助它药豁痰开窍，凉血活血之功。石菖蒲辛温行散，可开窍醒神，祛湿除痰。川芎辛温，为血中之气药，既能行散，上可达巅顶，引药上行，又入血分，下可达血海，可治风治血，活血行气。综观全方，具有益气活血、凉血解毒、清热通腑的功效，配伍严谨，可谓攻补兼施。

A. 2 药学研究

A. 2.1 质量标准

脑血疏口服液组方中君药黄芪的主要有效成分为黄芪甲苷，牡丹皮中芍药苷和丹皮酚是其有效成分。杨有林等^[100]采用 HPLC-MS/MS 法同时测定脑血疏口服液中黄芪甲苷、芍药苷和丹皮酚 3 种有效成分的含量，测定结果 3 中有效成分的平均含量依次为 59.02 $\mu\text{g/ml}$ 、5.00 $\mu\text{g/ml}$ 、28.33 $\mu\text{g/ml}$ ，本方法简便、快捷，重现性好，适用于同时测定脑血疏口服液中黄芪甲苷、芍药苷及丹皮酚的含量。罗小兰等^[101]按照 2005 年版《中国药典》附录“药物制剂稳定性试验指导原则”的要求，测得不同批次产品在 6 个月和 24 个月加速试验中其性状、薄层鉴别、澄清度、相对密度、PH 值、含量、微生物限度检查等项目均无显著变化，故认为本品制剂比较稳定。

A. 2.2 工艺研究

脑血疏口服液中含有水蛭，但是制作工艺将水蛭原虫经过专业的工艺处理之后，筛除了其中的杂质，制成口服液剂型，药物成分稳定，并且脑血疏是复方制剂，不是单纯的水蛭提取物，所以不会引起动物异物蛋白所致的不良反应。

A. 3 药理研究

A. 3.1 加速纤维蛋白溶解、促进血肿吸收作用

谢道珍等^[102]研究发现脑血疏口服液可加速大鼠纤维蛋白溶解，具有加速脑内血肿

吸收,减轻血肿周围脑水肿和脑缺血的作用。鲁明等^[103]研究证实,脑血疏口服液可显著促进大鼠脑内血肿吸收,促进大鼠纤维蛋白的溶解,增加脑血流量,有效加快大鼠软脑膜循环的血流速度,有效改善大鼠软脑膜微小循环的血液状态,降低大鼠脑系数,显著增加脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活性。

A. 3.2 抑制血脑屏障开放、减轻脑水肿的作用

郑强等^[104]观察脑血疏口服液对实验性脑出血模型大鼠脑水肿的影响,发现脑血疏大、小剂量组均可不同程度降低脑系数及脑组织含水量,且与给药剂量呈正相关。王晓峰等^[105]观察发现脑血疏口服液可以有效促进大鼠脑出血后脑组织血脑屏障紧密连接蛋白1(ZO-1)蛋白的表达,抑制水通道蛋白4(AQP4)蛋白的表达,降低血脑屏障的通透性,减轻脑水肿。张亚红^[106]等研究也发现相似的结果,脑血疏口服液可以通过抑制血脑屏障的开放,从而减轻脑水肿的发生、发展,减轻脑出血后脑损伤。蒋峰等^[107]通过研究脑血疏口服液对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响,发现其可能机制是抑制基质金属蛋白酶-9的表达,降低血脑屏障通透性,减轻脑水肿。

A. 3.3 增加脑血流量、降低血管阻力、保护脑血管的作用

谢道珍等^[102]通过观察实验性大鼠和犬发现,脑血疏口服液可明显增加犬脑血流量,降低脑血管阻力,增加脑组织供血供养,改善微循环障碍,延长血栓形成时间,同时还可以加速纤维蛋白原溶解,起到活血化瘀的作用。王锋等^[108]发现脑血疏口服液可以降低急性脑梗死患者血清中D-二聚体(D-D)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)和S-100 β 的表达,起到保护脑血管功能,抑制血栓形成。

A. 3.4 改善脑血管痉挛的作用

吴建中等^[109]发现脑血疏口服液可有效防止出血大鼠脑血流的降低,脑血管通透性伊文斯兰(EB)比值增高的幅度较蛛网膜下腔出血组低,脑水含量无明显变化,提示脑血疏口服液对蛛网膜下腔出血后引起的脑血管痉挛有一定防治作用。张毅等^[110]进一步研究发现,该机制可能是通过降低血清中白介素6(IL-6),增加内皮型一氧化氮合酶(eNOS)实现的。

A. 3.5 抗自由基损伤的作用

郑强等^[104]建立实验性出血大鼠模型,观察脑血疏口服液对其脂质过氧化作用的影响,发现脑血疏大、小剂量组均可不同程度降低脑组织丙二醛(MDA)含量,提高脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,表明脑血疏口服液具有抗自由基损伤、保护神经元的作用。同样艾鑫等^[111]研究中发现脑血疏口服液可以改善大鼠急性脑梗死后神经功能缺损和脑组织结构,提高SOD活性,降低MDA含量,发挥拮抗自由基损伤作用,具有神经保护作用。

A. 3.6 抑制神经元凋亡

胡勇等^[113]在大鼠脑出血模型基础上观察发现,脑血疏口服液可以通过抑制神经元

凋亡，改善神经功能缺失及减轻脑出血后继发脑损伤。陈博等^[114]研究发现，脑出血大鼠脉络丛上皮细胞损伤的敏感程度与其细胞内食道癌相关基因 4 的表达有关，早期使用脑血疏口服液可以增加转甲状腺素蛋白的表达，减少神经功能损伤。同时通过观察脑血疏口服液对脑出血大鼠海马神经细胞凋亡因子表达，进一步证明脑血疏可以抑制神经细胞凋亡^[115]。刘志华等^[116]采用 Longa 法对脑出血大鼠不同时间的神经功能进行评估，脑血疏口服液治疗 7 天和 14 天后实验组大鼠评分均显著降低。蒋峰等^[117]研究脑血疏口服液对脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用发现，其机制可能是通过抑制脑缺血再灌注损伤后的炎症反应而发挥保护神经作用，减轻脑梗死后的脑损伤。

A. 3.7 增加单胺递质合成代谢

项宝玉等^[112]观察脑血疏口服液对东莨菪碱所致的记忆障碍小鼠的影响，并测定小鼠脑内单胺神经递质含量，发现脑血疏口服液既能提高小鼠脑内去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺的含量，又能促进其降解代谢，从而表明脑血疏口服液能健脑益智，改善学习记忆力。

A. 4 非临床安全性研究

A. 4.1 急性毒性研究

急毒实验研究表明，以最大浓度，最大容积，24 小时内给小鼠灌胃脑血疏口服液 3 次，连续观察 7 日，无一只小鼠死亡，亦未观察到小鼠有毒性反应，小鼠灌胃脑血疏口服液的最大耐受量相当于临床治疗量的 1333 倍，表明脑血疏口服液药毒性较低^[118]。

A. 4.2 长期毒性研究

长期毒性实验研究表明，脑血疏口服液用药 2 个月无明显毒性不良反应，包括动物一般状态、生长发育、心电图观察、血液学检查、血液生化检查等各项检查结果与空白对照组比较，均无明显的病理形态学及中毒改变，表明脑血疏口服液在实验所用剂量下安全无毒^[118]。

参 考 文 献

- [1]张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2017:127-134.
- [2]中国中西医结合学会神经科专业委员会,脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J].中国中西医结合杂志,2006,26(10):948-949.
- [3]Gordon Guyatt,Andrew D. Oxman,Elie Akl,等. GRADE 指南:II.构建问题、确定重要结果[J].中国循证医学杂志,2011,11(4):446-450.
- [4]刘乃彦,张化民.脑血疏口服液联合神经节苷脂治疗急性脑出血的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(12):1901-1904.
- [5]苗文才,闫睿.脑血疏口服液治疗高血压脑出血疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(14):102-103.
- [6]杨广慧.脑血疏口服液联合依达拉奉对高血压脑出血的临床治疗效果观察[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(81):169-170.
- [7]周红霞,王彦华,刘向哲,等.脑血疏口服液治疗气虚血瘀型急性脑梗死的临床研究[J].中国新药杂志,2017,26(12):1423-1427.
- [8]王锋,刘敏利,郝德海,等.脑血疏口服液治疗急性脑梗死的疗效及机理研究[J].西南国防医药,2019,29(3):384-386.
- [9]袁富玲,揣兰香,邢效如.脑血疏口服液联合神经节苷脂治疗老年急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(5):1029-1033.
- [10]郭晓敏,陈博,杨谦.脑血疏口服液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(7):957-960.
- [11]刘玥,唐鹏,刘鹏,等.脑血疏口服液对急性脑梗死炎性反应物的影响及疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(11):1337-1338.
- [12]康蓓,宋允章,郭生龙,等.脑血疏口服液治疗大面积脑梗死临床效果观察[J].中国医药,2015,10(4):508-510.
- [13]王涛,李晓玲,史航宇,等.脑血疏口服液与大骨瓣减压硬膜扩大减张缝合术治疗大面积脑梗死的疗效及对血清NSE和hs-CRP水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(21):4128-4131+4151.
- [14]Yan Y, Wang M, Zhang L, et al. Nao-Xue-Shu Oral Liquid Improves Aphasia of Mixed Stroke. Evid Based Complement Alternat Med. 2015,2015(-):709568.
- [15]王明哲,张亮,姜文斐,等.益气化痰、凉血豁痰法治疗混合性中风失语症的临床观察[J].上海中医药大学学报,2015,29(3):23-26+30.
- [16]郭荷娜,王倩,王妮,等.脑血疏口服液治疗出血性脑梗死的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(16):1930-1932.
- [17]Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage. Neuropharmacology. 2018,134(Pt B):240-248.
- [18]谢道珍,李静,罗林,等.脑血疏通口服液治疗出血性中风的实验研究[J].中国中西医结合杂志,1995,-(S1): 354-357.
- [19]鲁明,谢汝萍,付瑜,等.脑血通口服液治疗高血压性脑出血的对照研究[J].中国康复理论与实践,2004,10(5): 304-305.
- [20]鄢丹,江从勋,廖诗平,等.注射用黄芪冻干粉对心肌缺血大鼠血流动力学及血液流变学的影响[J].华西药学杂志,2011,26(6):557-560.
- [21]Corral-Rodríguez MA,Macedo-Ribeiro S,Barbosa Pereira PJ,et al.Leech-derived thrombin inhibitors:from structures to mechanisms to clinical applications[J].J Med Chem,2010,53(10):3847-3861.
- [22]吴启端.石菖蒲挥发油及β-细辛醚防治急性心肌梗死的药效学研究及机理探讨[D].广州:广州中医药大学,2006.
- [23]陈奕芝,方若鸣,魏刚,等.石菖蒲挥发油、β-细辛醚对高脂血症大鼠血管舒缩与抗血小板聚集的作用[J].中国中西医结合杂志,2004,24(S1):16-18.
- [24]姚艺新.川芎基于抗血小板聚集作用与药效成分的质量评价[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [25]唐宗海.血证论[M].欧阳兵,李文华,韩涛点校.天津:天津科学技术出版社,2003:21.
- [26]周茂万.大黄的药理作用探讨[J].中华实用中西医杂志,2011,24(4):26-27.

- [27]王前波,韩亮.大黄粉治疗消化道出血的临床疗效[J].血栓与止血学,2020,26(2):233-234.
- [28]王永炎,谢颖楨.化痰通腑法治疗中风病痰热腑实证的源流及发展(一) -历史源流、证候病机及临床应用[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2013,20(1):1-6.
- [29]苏海燕,陈晓虎,许波良,等.浅析大黄在泄泻病中的应用[J].饮食保健,2019,6(46):77.
- [30]曾芳,李媛.大黄有效化学成分及其药理作用[J].当代医学,2013,19(12):149.
- [31]张向前,佟建洲,李树文,等.钻孔引流术后联合脑血疏口服液治疗慢性硬膜下血肿的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2379-2381.
- [32]郭彦明,陈涛,曹娜.脑血疏联合阿托伐他汀钙在慢性硬膜下血肿中的治疗效果[J].中外女性健康研究,2020,12(24):27-28.
- [33]周林裕,代永庆,杨志波,等.脑血疏联合尼莫地平对自发性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛和迟发性脑缺血的影响[J].湖北中医药大学学报,2020,22(3):70-73.
- [34]廖春华,刘睿,焦卉朵,等.脑血疏口服液治疗急性脑卒中合并脑微出血的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2840-2843.
- [35]中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会,陈可冀,徐浩,等.实用血瘀证诊断标准[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1163.
- [36]朱林,范志刚,郭世文,等.脑血疏口服液治疗高血压脑出血的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1142-1143.
- [37]王英滨,潘海,孙阳,等.快速康复理念联合脑血疏口服液治疗脑出血的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(10):1632-1634.
- [38]Song J, Lyu Y, Wang P, et al. Treatment of Naoxueshu Promotes Improvement of Hematoma Absorption and Neurological Function in Acute Intracerebral Hemorrhage Patients. [J]. *Frontiers in Physiology*, 2018,9(-):933.
- [39]周林裕,代永庆,包志军,等.脑血疏口服液联合硝苯地平治疗高血压脑出血患者临床疗效及对预后影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(2):111-114.
- [40]郭彦明,陈涛,曹娜.脑血疏口服液对颅内血肿继发神经功能损害患者生活质量及生存率的影响[J].贵州医药,2021,45(10):1544-1545.
- [41]魏健强,马剑.脑血疏口服液对高血压脑出血后血肿周围组织灌注的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(22):2909-2912.
- [42]杨春光,王艳阳,白永杰,等.脑血疏口服液治疗脑出血微创引流术后继发神经功能损害的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(17):2205-2207.
- [43]吕琴,赵文晓,孔祥琳,等.黄芪利水功效药理机制研究进展[J].中成药,2021,43(03):729-732.
- [44]Rajput S B, Tonge M B, Karuppaiyil S M. An overview on traditional uses and pharmacological profile of *Acorus calamus* Linn. (Sweet flag) and other *Acorus* species [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 268-276.
- [45]修佳,张卫华,张振凌.牛膝的药理作用及临床应用研究概况[J].中国药房,2008,19(15):1192-1193
- [46]Song J, Nie Y, Qin X, et al. Efficacy of Naoxueshu in acute spontaneous intracerebral hemorrhage: a multicenter observational study [J]. *Neurological Sciences*, 2021, 43(3): 1885-1891.
- [47]陈元元,马文强.脑血疏口服液联合依达拉奉对高血压脑出血患者炎症因子与神经功能的影响[J].华夏医学,2020,33(1):67-70.
- [48]王明哲,张亮,姜文斐,等.益气化痰豁痰法防治高血压脑出血后二次脑损伤的临床疗效及机制研究[J].世界中西医结合杂志,2016,11(11):1544-1547.
- [49]李晓静.具有益气化痰豁痰功效的脑血疏口服液防治高血压脑出血二次脑损伤的临床疗效及机制观察[J].养生保健指南,2017,-(38):63-64.
- [50]王慧,牛向卓,苏同生.针刺联合脑血疏口服液治疗脑出血恢复期患者的临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(3):110-111.
- [51]陈澈,院立新,李净娅,等.活血化瘀方案治疗脑出血 30 例临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(9):1056-1057.
- [52]阮氏玉.脑血疏治疗出血性中风恢复期的临床观察[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [53]院立新.高血压性脑出血活血化瘀法治疗方案临床研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [54]侯剑,任清惠,张毅,等.脑血疏口服液治疗高血压性脑出血的疗效观察[J].中西医结合心脑血管

- 血管病杂志,2019,17(18):2876-2878.
- [55]尹立国,王金林.脑血疏口服液对老年基底节脑出血患者术后 AQP4、S100 及神经功能的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(21):4518-4520.
- [56]齐江彤,徐雷,金海加.脑血疏口服液对缺血性脑卒中脑血流动力学及神经功能的效果[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1643-1646.
- [57]刘晓伟,薛艺东,师宁.脑血疏口服液对缺血性脑卒中患者脑血流动力学及神经功能的影响[J].医药导报,2016,35(S1):29-31.
- [58]雷辉,刘志勤,杜晶晶.脑血疏口服液对缺血性脑卒中患者脑血管血流动力学及神经功能的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(20):102-103.
- [59]王妮,吕建萌,杨谦,等.脑血疏口服液治疗后循环脑梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(1):105-107.
- [60]曹素红.脑血疏口服液对脑梗死患者血液流变学、同型半胱氨酸及血管内皮生长因子的影响[J].中国医药导报,2019,16(11):58-61.
- [61]董芬芬,杨金锁.脑血疏口服液对急性期脑梗死患者水肿面积的影响及神经功能的保护作用[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(86):253-254.
- [62]郭振宇,张毅,代永庆,等.脑血疏口服液治疗脑卒中后脑水肿的多中心随机对照临床研究[J].中国新药杂志,2019,28(17):2126-2129.
- [63]张选国,王凌.脑血疏口服液对气虚血瘀型急性脑梗死疗效及炎症指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(3):299-300.
- [64]畅涛,王莉,张毅,等.脑血疏口服液治疗重型颅脑损伤多发脑挫裂伤的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(16):1932-1934.
- [65]陈尚军,王海燕,左毅,等.脑血疏口服液治疗脑出血后继发神经功能损害的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(2):199-202.
- [66]王寿先,宋仁兴,王喆,等.脑血疏口服液促进血肿吸收的临床疗效评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):452-453.
- [67]吴晶莹.脑血疏口服液治疗脑出血后继发神经功能损害的临床观察[J].现代医用影像学,2018,27(4):1371-1372.
- [68]张向前,佟建洲,李树文,等.钻孔引流术后联合脑血疏口服液治疗慢性硬膜下血肿的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2379-2381.
- [69]黄如训,郭玉璞.2000 年广州全国脑血管病专题研讨会脑卒中的分型分期治疗(建议草案)[J].中国神经精神疾病杂志,2001,27(1):73-75.
- [70]郝光,刘爱平,石福建.脑血疏口服液对脑出血病人血栓弹力图的影响研究[J/OL].中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生[2020-05-29]00039-00040 页.<http://www.cqvip.com/QK/72001X/202005/epub1000002200063.html>].
- [71]王国军,王宏.脑血疏口服液联合早期高压氧对幕上脑出血患者的治疗效果[J].中华脑血管病杂志(电子版),2021,15(06):404-406.
- [72]杨磊,赵海康,张星星,等.脑血疏口服液对原发性脑出血高龄病人的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(15):1944-1946.
- [73]郝勇,万文斌,周杭,等.脑血疏口服液对高血压性脑出血患者脑内血肿吸收的疗效[J].神经病学与神经康复学杂志,2018,14(3):147-153.
- [74]张营,张锐,常鹏飞,等.脑血疏口服液对脑出血急性期血肿吸收的影响及神经功能的改善作用[J].潍坊医学院学报,2021,43(5):358-361.
- [75]张向前,孙文栋,王会宾,等.脑室外引流联合脑血疏口服液治疗脑室内出血的临床效果[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2):291-293.
- [76]廖晋.神经内镜手术联合脑血疏口服液治疗自发性脑出血的临床效果[J].中国当代医药,2021,28(22):110-113.
- [77]陈澈,院立新,张根明,等.活血化瘀法治疗脑出血对血肿吸收影响[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(6):142-144.
- [78]陈澈,院立新,李净娅,等.活血化瘀方案对脑出血患者生活质量改善的影响[J].中国药物警戒,2014,11(8):462-464.
- [79]Hongning, Jiang, Ying, et al. Nao-Xue-Shu Oral Liquid Protects and Improves Seconda

- ry Brain Insults of Hypertensive Cerebral Hemorrhage.[J]. Evidence Based Complementary & Alternative Medicine Ecam, 2016,2016(-):9121843.
- [80]吴江莹,吴江雁,刘晓新,等.106例急性缺血性脑卒中患者应用脑血疏口服液的临床疗效观察[J].新疆中医药,2020,38(5):13-15.
- [81]Li JY, Yuan LX, Zhang GM, et al. Activating blood circulation to remove stasis treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: A multi-center prospective randomized open-label blinded-endpoint trial. Chin J Integr Med.2016,22(5):328-34.
- [82]朱莽,张世荣,樊欣鑫,等.大脑半球大面积脑梗死行标准大骨瓣减压术后患者应用脑血疏口服液的临床疗效[J].陕西医学杂志,2017,46(6):739-740.
- [83]张展.观察依达拉奉联合脑血疏口服液治疗急性高血压性脑出血的临床疗效[J].心理医生,2017,23(13):56-57.
- [84]李娜.依达拉奉联合脑血疏在脑出血治疗中的效果研究[J].中外医疗,2015,34(32):125-126.
- [85]陈龙威,詹群,罗煜诗.依达拉奉结合脑血疏口服液治疗脑出血的疗效及不良反应发生情况分析[J].药店周刊,2021,30(1):145+155.
- [86]易双红,曾雯瑜.依达拉奉联合脑血疏口服液治疗脑出血的临床效果观察[J].基层医学论坛,2018,22(6):793.
- [87]郭清保,谢曼丽,杨彦龙,等.脑血疏口服液联合依达拉奉对高血压脑出血的治疗效果及对血清 IL-6,IL-1 β ,MMP-9 的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(21):4071-4074.
- [88]张挺君.脑血疏口服液联合依达拉奉治疗脑出血的效果观察[J].光明中医,2017,32(7):1028-1029.
- [89]张汝洋,季东.依达拉奉联合脑血疏口服液治疗高血压脑出血临床研究[J].中外医学研究,2011,9(7):13-14.
- [90]张亚军,刘伟林.脑血疏口服液+尼莫地平治疗高血压脑出血的效果分析[J].北方药学,2019,16(2):58-59.
- [91]孙文栋,张向前,张磊,等.脑血疏口服液联合甘油果糖治疗脑出血的临床研究[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(94):167,171.
- [92]邢付强.脑血疏口服液联合甘油果糖治疗脑出血的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(08):1893-1896.
- [93]杨艳丽,任占民,李进.联合应用依达拉奉和脑血疏治疗脑梗死临床观察[J].吉林医学,2012,33(5):950-951.
- [94]郭晖,奉鹏,张慧娟,等.地塞米松联合阿托伐他汀及脑血疏口服液治疗慢性硬膜下血肿行钻孔引流术后患者复发率的探究[J].中华急诊医学杂志,2021,30(6):766-768.
- [95]郭晖,王沛,张慧娟,等.脑血疏口服液联合阿托伐他汀治疗慢性硬膜下血肿术后患者临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(10):839-843.
- [96]朱小明,畅涛,张毅,等.脑血疏口服液联合阿托伐他汀治疗老年慢性硬膜下血肿的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(13):1634-1636.
- [97]曹冰清,殷董,宋允章,等.脑血疏口服液联合多奈哌齐、尼莫地平治疗血管性痴呆的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(15):2131-2134.
- [98]尚亮,张静,苗青,等.脑血疏口服液联合多奈哌齐治疗老年年轻中度血管性痴呆疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(1):107-108.
- [99]常晖,常乐军.脑血疏联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(4):435-436.
- [100]杨有林,齐武强,鲁旭娟.HPLC-MS/MS 法测定脑血疏口服液中三种成分的含量[J].实用药物与临床,2016,19(10):1284-1287.
- [101]罗小兰,谭头兰.脑血疏口服液的稳定性考察[J].黑龙江中医药,2010,39(04):42-43.
- [102]谢道珍,李静,罗林,等.脑血疏口服液治疗出血性中风的实验研究[J].中国中西医结合杂志,1995(S1):354-357.
- [103]鲁明,谢汝萍,付瑜,等.脑血通口服液治疗高血压性脑出血的对照研究[J].中国康复理论与实践,2004,(5):304-305.
- [104]郑强,黄世静,项宝玉,等.脑血疏通口服液对实验性脑出血大鼠脑水肿及脂质过氧化作用的影响[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(5):27-30.
- [105]王晓峰,田超,张岩,等.脑血疏口服液对脑出血模型大鼠脑组织 ZO-1 和 AQP4 表达的影

- 响[J].中国医药导报,2019,16(16):8-12.
- [106]张亚红,刘重霄,周任,等.大鼠脑出血模型中血脑屏障开放规律及应用脑血疏口服液治疗脑水肿的试验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(14):1613-1615.
- [107]蒋峰,袁婕,崔小丽,等.脑血疏口服液对大鼠缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响[J].卒中与神经疾病,2017,24(5):423-426.
- [108]王峰,刘敏利,郝德海,等.脑血疏口服液治疗急性脑梗死的疗效及机理研究[J].西南国防医药,2019,29(3):384-386.
- [109]吴建中,李静,张绍东,等.脑血疏通对大鼠实验性蛛网膜下腔出血的治疗作用[J].中国中西医结合杂志,1995,15(S1):360-361.
- [110]张毅,柏鲁宁,张昭,等.脑血疏口服液对兔蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛及 IL-6、eNOS 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(18):2257-2259.
- [111]艾鑫,刘翠.脑血疏口服液对急性脑梗死大鼠神经保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(11):1278-1280.
- [112]项宝玉,谢道珍,王岚芬,等.脑血疏通对小鼠脑功能及脑内单胺类神经递质含量的影响[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(1):30-32.
- [113]胡勇,张亚红,刘重霄,等.脑血疏口服液对大鼠脑出血后神经功能及血肿周围半暗带细胞凋亡的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(15):1735-1737.
- [114]陈博,缪星宇,师蔚.脑血疏对脑出血大鼠脉络丛上皮细胞中食管癌相关基因 4 表达的影响[J].中国医药,2016,11(11):1713-1716.
- [115]陈博,师蔚,郭晓敏.脑血疏对脑出血大鼠海马神经凋亡因子表达影响研究[J].现代中药研究与实践,2017,31(1):31-33.
- [116]刘志华,吴鸿.脑血疏口服液对脑出血大鼠血肿体积及神经功能的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(1):47-49.
- [117]蒋峰,王莉,山媛,等.脑血疏口服液对脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用及机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(23):2986-2988.
- [118]刘晓萍.脑血疏口服液的实验研究与临床效果评价[J].中国药物经济学,2012,-(6):128-130.