



中华中医药学会专家共识

培元通脑胶囊治疗脑梗死临床应用 专家共识

Expert Consensus on the Clinical Application of Peiyuan
Tongnao Capsule in the Treatment of Cerebral Ischemic
Stroke

(公示稿)

(本稿完成时间：2024 年 02 月)

20XX 年 XX 月 XX 日 发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目 次

前 言	I
引 言	II
1 共识推荐意见/共识建议概要表	1
2 范围	2
3 药物基本信息	3
4 临床问题清单	3
5 疾病诊断	4
6 临床应用建议	4
7 安全性	5
8 展望	6
9 利益冲突说明	6
附录 A（资料性附录）	8
附录 B（资料性附录）	17
参 考 文 献	27

前 言

本文件为中华中医药学会专家共识。

本共识按照GB/T1.1—2009《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》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。

本共识由北京中医药大学东直门医院提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识主要起草单位：北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学循证医学中心。

本共识其他起草单位（按单位笔画排序）：山东中医药大学附属医院、中国人民解放军火箭军总医院、中国人民解放军总医院第七医学中心、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、长春中医药大学附属医院、世界中医药学会联合会评价中心、北京中医药大学中药学院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院洛阳医院、北京中医药大学第三附属医院、北京市平谷区中医医院、北京市第一中西医结合医院、吉林大学第一医院、安徽中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、河南省中医院、陕西中医药大学附属医院、重庆市中医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、湖北省中医院。

本共识指导委员会专家：孙塑伦、张微微、曹晓岚、孙建宁、杜守颖。

本共识主要起草人：高颖、刘建平、周莉、董兴鲁。

本共识专家组（按姓氏笔画排序）：丁砚兵、王健、牛俊英、白晶、刘向哲、刘建平、刘强、闫咏梅、关东升、孙建宁、孙莉、杜守颖、李小黎、杨文明、时晶、何丽云、邹忆怀、邹伟、汪瀚、张微微、陈志刚、罗树云、周莉、赵明镜、赵敏、徐寅平、高颖、唐军、唐璐、曹俊岭、曹晓岚、鲁晶、黎明全。

本共识秘书组：董兴鲁、刘芳芳、秦明臻。

引 言

中风病(卒中)是严重危害我国国民健康的重大慢性非传染性疾病,是我国成年人致死、致残的首位病因^[1]。中风包括缺血性中风和出血性中风,其中缺血性中风(脑梗死)约占全部中风病的70%。调查数据^[2]显示,我国缺血性中风发病率呈现逐年上升趋势,高达156/10万人年,所致伤残调整寿命年约1007 /10万,远高于发达国家同期水平。缺血性中风具有高发病率、高致残率等特点,导致患者生存质量严重下降,并且给患者家庭和社会造成极大的经济负担。

培元通脑胶囊由河南羚锐制药股份有限公司生产,在2000年由国家药监局批准上市,国药准字Z20000022,被广泛应用于缺血性中风(脑梗死)的治疗。但目前缺乏对现有循证证据的系统梳理,培元通脑胶囊在临床应用中的诸多关键问题尚有待总结评价。因此,充分总结已有研究成果的基础上,广泛征询临床专家的意见和建议形成专家共识以指导临床用药,也符合循证医学“最佳证据”的要求。

临床规范使用中成药的重要性逐渐引起了国内外的广泛关注,相关领域的学者、学术团体和政府管理部门也对该问题日益重视。目前,已有学术团队开始探索、研制用于指导临床医师规范使用中成药的指导性文件,如专家共识、指导手册等,探索了共识形成的相关方法。培元通脑胶囊是治疗脑梗死临床常用的中成药,目前尚无关于该类药物临床应用方面的指导性文件。因此,结合循证医学和专家共识的方法制定该药治疗缺血性中风(脑梗死)的临床应用专家共识,是临床实践的迫切需求,有着重要的临床指导意义。

培元通脑胶囊治疗脑梗死临床应用专家共识

1 共识推荐意见/共识建议概要表

本共识达成 2 条共识推荐意见和 16 条共识建议，具体见表 1 和表 2；

表 1 本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、推荐脑梗死患者在恢复期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，可促进脑梗死恢复期及后遗症期患者的神经功能恢复，改善日常生活活动能力，降低远期残障水平。	低质量 (C 级证据)	强推荐 21/31	强推荐
2、推荐脑梗死伴认知障碍患者，在目前卒中后认知障碍相关诊疗指南推荐的基础治疗上联用培元通脑胶囊，可以改善脑梗死伴认知障碍患者的认知功能。	极低质量 (D 级证据)	强推荐 16/31	强推荐

表 2 本共识达成的共识建议概要表

	共识条目（投票单顺序）	投票结果	建议强度
疗效特点	1、脑梗死患者可在病程进展的各阶段应用培元通脑胶囊，建议恢复早期尽早使用。	27/31	共识建议
	2、培元通脑胶囊可应用于脑梗死 TOAST 分型、OSCP 分型各亚型患者，是否存在疗效差异，目前尚缺乏相关临床研究证据。	18/31	共识建议
	3、根据培元通脑胶囊的药物组成，本药更适用于具有肾虚血瘀证候特点的脑梗死患者，多以半身不遂、口舌歪斜、言语謇涩、偏身麻木为主症，或伴有眩晕、精神萎靡、健忘、耳鸣、腰膝酸软、五心烦热、小便清长或夜尿频多、脉沉细或脉弱。	31/31	共识建议
服用方式	4、建议按照说明书使用，用法用量为一次 3 粒，一日 3 次，可根据病情程度或证候特点在临床中做适当调整。	29/31	共识建议
	5、一般用药疗程为 1 个月，建议连续应用 2-3 个疗程，可根据临床情况进行适当调整。	29/31	共识建议
	6、培元通脑胶囊推荐餐后 15-30min 服用，与其他药物间隔 30min 后服用。	31/31	共识建议
联合用药	7、培元通脑胶囊与阿司匹林或氯吡格雷单药联合用于治疗脑梗死患者，神经功能缺损程度的改善优于单用阿司匹林或氯吡格雷，出血风险未见明显增加。	27/31	共识建议

	8、培元通脑胶囊如需与双抗联用治疗脑梗死患者，建议加强对出血风险和不良反应的监测，必要时根据患者个体化情况酌情调减抗血小板药物或培元通脑胶囊的用量。	20/31	共识建议
	9、培元通脑胶囊与抗凝药物联用治疗具有抗凝指征的脑梗死患者，建议加强对凝血指标和不良反应的监测，必要时根据患者个体化情况酌情调减抗凝药物或培元通脑胶囊的用量。	26/31	共识建议
	10、对于存在血脂异常的脑梗死患者，培元通脑胶囊与他汀类或贝特类降脂药联用时，建议定期监测肝功能。	28/31	共识建议
	11、培元通脑胶囊与其他具有补肾养阴或活血化瘀等功效的中成药联用时，应根据证候特点适当调整培元通脑胶囊和/或其它中成药的用量；与活血化瘀类中成药联用时，需关注牙龈及皮下出血等症状体征。	29/31	共识建议
特殊人群	12、肝肾功能异常者应谨慎使用培元通脑胶囊，需根据临床具体情况调减培元通脑胶囊的用量，并加强对肝肾功能的监测。	31/31	共识建议
	13、吞咽功能异常或需鼻饲的脑梗死患者应用培元通脑胶囊时，建议将胶囊打开使用，用量及疗程不变。	27/31	共识建议
安全性	14、培元通脑胶囊说明书报告的禁忌为孕妇禁用，产妇慎用。本共识建议在说明书明确的禁忌外，补充以下相对禁忌：a) 对本药物及主要成分过敏者；b) 有出血倾向者，或 10 天内发生严重创伤或行大手术者。	30/31	共识建议
	15、培元通脑胶囊说明书报告的不良反应为恶心、嗜睡、乏力。本共识建议除说明书报道的不良反应外，补充以下不良反应：黑便、呕吐、腹泻、肝功能异常、头痛、头晕、皮疹等。建议临床应用培元通脑胶囊时加强对不良反应的监测，必要时调减剂量、缩短疗程或停药。	30/31	共识建议
	16、过敏体质者或存在个人或家族药物过敏史者，应谨慎使用，服药期间如出现过敏反应应当立即停药并加强监测，必要时对症处理。	31/31	共识建议

2 范围

本共识规定了培元通脑胶囊治疗脑梗死的适应证（疾病分期、分型及中医证候）、用法用量、合并用药、禁忌及安全性等临床关键性问题。

本共识适用于各级医疗机构的内科、神经内科（脑病科）、急诊科、老年病科以及全科的中医、西医、中西医结合医师在采用培元通脑胶囊治疗脑梗死患者时参考使用。

3 药物基本信息

培元通脑胶囊为硬胶囊，内容物为棕褐色粉末；气特异，味咸、辛；主要由五虎追风散与地黄饮子加减研制而成的中成药，由制何首乌、熟地黄、天冬、龟甲（醋制）、鹿茸、肉苁蓉（酒制）、肉桂、赤芍、全蝎、水蛭（烫）、地龙、山楂（炒）、茯苓、炙甘草14味药组成，具有益肾填精，熄风通络的功效，主治肾元亏虚，瘀血阻络引起的缺血性中风（脑梗死）恢复期。使用方法为口服，一次3粒，一日3次。本药物为国家药典品种、国家医保品种。

4 临床问题清单

本共识共回答了19个临床问题，具体见表3：

表 3 临床问题清单

序号	临床问题
1	培元通脑胶囊在促进脑梗死患者功能康复方面的作用如何？
2	培元通脑胶囊在脑梗死二级预防中的作用如何？
3	培元通脑胶囊临床开始应用的时点应如何选择？
4	培元通脑胶囊对于不同分型（OCSP 分型、TOAST 分型等）脑梗死患者的疗效是否存在差异？
5	培元通脑胶囊更适用于具有哪类中医证候的患者？
6	培元通脑胶囊对脑梗死伴认知障碍患者是否具有改善认知功能的作用？
7	培元通脑胶囊临床应用中用法用量应如何选择？
8	培元通脑胶囊临床应用中的疗程应如何选择？
9	培元通脑胶囊的服药时间应如何选择，如餐前或者餐后服用？
10	本品与抗血小板药物（单抗）联用时的注意事项，以及对于出血风险的影响？
11	本品与抗血小板药物（双抗）联用时的注意事项，以及对于出血风险的影响？
12	本品与抗凝药物联用时的注意事项，以及是否存在对于出血风险的影响？
13	本品与降脂药物联用时的注意事项，以及是否存在肝功能受损风险？
14	本品与其他具有补肾养阴或活血化瘀等功效中成药联用时有何注意事项，以及对出血风险的影响？
15	如存在肝肾功能异常患者是否可以使用本品，用法用量及用药疗程应当如何调整？
16	如存在吞咽功能异常或鼻饲患者是否可以使用本品，用法用量及用药疗程应当如何调整？
17	培元通脑胶囊的临床主要禁忌有哪些？
18	脑梗死患者服用培元通脑胶囊期间可能出现的不良反应哪些？其处理原则？
19	过敏体质人群是否可服用培元通脑胶囊，服药期间若出现过敏反应如何应对？

5 疾病诊断

脑梗死，参考GB/T 15657-2021中医病证分类与代码，中医病名为中风病（编码A07.01.01），临床表现可见神识昏蒙、半身不遂、口舌歪斜、言语謇涩或不语、偏身麻木；或出现头痛、眩晕、瞳神变化、饮水发呛、目偏不瞬、共济失调等。其辨证首先分为中经络和中脏腑，其中中经络辨证包括风火上扰、风痰阻络、痰热腑实、阴虚风动、气虚血瘀，中脏腑辨证包括痰热内闭、痰蒙清窍、元气散脱。

参见 ICD-11，西医诊断为脑梗死（编码 8B11范畴下疾病）。脑梗死又称缺血性脑卒中，是指因脑部血液循环障碍，缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化。

6 临床应用建议

6.1 疗效特点

（1）推荐脑梗死患者在恢复期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，可促进脑梗死恢复期及后遗症期患者的神经功能恢复，改善日常生活活动能力，降低远期残障水平（C级证据，强推荐）；

（2）脑梗死患者可在病程进展的各阶段应用培元通脑胶囊，建议恢复早期尽早使用（共识建议）；

（3）培元通脑胶囊可应用于脑梗死TOAST分型、OSCP分型各亚型患者，是否存在疗效差异，目前尚缺乏相关临床研究证据（共识建议）；

（4）根据培元通脑胶囊的药物组成，本药更适用于具有肾虚血瘀证候特点的脑梗死患者，多以半身不遂、口舌歪斜、言语謇涩、偏身麻木为主症，或伴有眩晕、精神萎靡、健忘、耳鸣、腰膝酸软、五心烦热、小便清长或夜尿频多、脉沉细或脉弱（共识建议）；

（5）推荐脑梗死伴认知障碍患者，在目前卒中后认知障碍相关诊疗指南推荐的基础治疗上联用培元通脑胶囊，可以改善脑梗死伴认知障碍患者的认知功能（D级证据，强推荐）。

6.2 服用方式

（1）建议按照说明书使用，用法用量为一次3粒，一日3次，可根据病情程度或证候特点在临床中做适当调整（共识建议）；

(2) 一般用药疗程为1个月，建议连续应用2-3个疗程，可根据临床情况进行适当调整（共识建议）；

(3) 培元通脑胶囊推荐餐后15-30min服用，与其他药物间隔30min后服用（共识建议）。

6.3 联合用药

(1) 培元通脑胶囊与阿司匹林或氯吡格雷单药联合用于治疗脑梗死患者，神经功能缺损程度的改善优于单用阿司匹林或氯吡格雷，出血风险未见明显增加（共识建议）；

(2) 培元通脑胶囊如需与双抗联用治疗脑梗死患者，建议加强对出血风险和不良反应的监测，必要时根据患者个体化情况酌情调减抗血小板药物或培元通脑胶囊的用量（共识建议）；

(3) 培元通脑胶囊与抗凝药物联用治疗具有抗凝指征的脑梗死患者，建议加强对凝血指标和不良反应的监测，必要时根据患者个体化情况酌情调减抗凝药物或培元通脑胶囊的用量（共识建议）；

(4) 对于存在血脂异常的脑梗死患者，培元通脑胶囊与他汀类或贝特类降脂药联用时，建议定期监测肝功能（共识建议）；

(5) 培元通脑胶囊与其他具有补肾养阴或活血化瘀等功效的中成药联用时，应根据证候特点适当调整培元通脑胶囊和/或其它中成药的用量；与活血化瘀类中成药联用时，需关注牙龈及皮下出血等症状体征（共识建议）。

6.4 特殊人群

(1) 肝肾功能异常患者应谨慎使用培元通脑胶囊，需根据临床具体情况调减培元通脑胶囊的用量，并加强对肝肾功能的监测（共识建议）；

(2) 吞咽功能异常或需鼻饲的脑梗死患者应用培元通脑胶囊时，可将胶囊打开冲服，用量及疗程不变；应注意对胃肠道的保护及对食道反流的预防（共识建议）。

7 安全性

7.1 不良反应

培元通脑胶囊说明书报告的不良反应为恶心、嗜睡、乏力。本共识建议除说明书报道的不良反应外，补充以下不良反应：黑便、呕吐、腹泻、肝功能异常、头痛、头晕、皮疹等。

建议临床应用培元通脑胶囊时加强对不良反应的监测，必要时调减剂量、缩短疗程或停药。

（共识建议）

7.2 禁忌

药品说明书报告的禁忌：孕妇禁用，产妇慎用。

专家共识建议，在说明书明确的禁忌证外，补充以下相对禁忌（共识建议）：

- ①有本药物及主要成分过敏者；
- ②有活动性出血者；
- ③10天内发生严重创伤或行大手术者。

7.3 注意事项

对中成药有过敏史者，应谨慎使用，服药期间如出现过敏反应应当立即停药并加强监测，必要时对症处理（共识建议）。

8 展望

在临床实践中，培元通脑胶囊也应用于急性期的脑梗死治疗，有文献报道在西医常规治疗基础上，加用培元通脑胶囊，可减轻急性脑梗死患者的神经功能缺损程度，改善患者日常生活活动能力。基于临床调研与专家应用经验，培元通脑胶囊也可用于脑梗死患者的二级预防治疗，有文献报道在临床指南推荐二级预防干预方案基础上加用培元通脑胶囊，有助于减少卒中复发。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，河南羚锐制药股份有限公司资助。

9.2 利益相关情况

共收集到 34 份利益声明表，其中专家共 33 份，企业人员 1 份。在共识制定过程中，所有相关参与者与企业的资助无利益冲突：企业主要负责会议场所、专家参会等产生的交通费、住宿费、会议费等，不参与共识研制中的决策工作，如临床问题确定、形成专家共识和

推荐意见等工作。

附录 A（资料性附录）

培元通脑胶囊的相关资料

A.1 中医理论基础

中医学认为，肾为先天之本，五脏之根，生命之门。肾藏元气，而元气是人体根本之气，是生命活动的原动力。肾与脑关系密切，从生理上讲，肾为先天之本，主骨生髓而通于脑，如《素问·五脏生成篇》所言：“诸髓者，皆通于脑”。脑为元神之府，脑为髓之海，肾精充则髓海养而神识清明。病理方面，若肾元亏虚，则髓海不充，脑髓失养，神机失用。

中风病是由于肾气虚衰，水不涵木，阳亢风动，致阴阳失调，气血逆乱，直冲犯脑，形成脑络痹阻或血溢脑络所致。风火相扇，痰瘀壅滞痹阻，损伤脑络为标；肝肾阴虚、气血虚衰为本。中风病急性期以标实为主，恢复期及后遗症期以本虚为主，中风病进入恢复期后，病情逐渐稳定，病邪大减，而正气亦大伤。此时虽已无神志昏迷，元气败脱等凶险症状，但“内伤积损”却日益明显，瘀血风痰之邪壅塞经络。故中风病恢复期患者临床表现，除了半身不遂、口舌歪斜等神经功能缺损症状之外，还可见到表情淡漠、反应迟钝，记忆减退、情绪变化无常等认知、情感障碍，此时病机特点是正气虚衰更加突出，邪气虽减，仍然难出，而其“正虚”主要指肾元亏虚，“邪实”主要指瘀血风痰阻络。形成虚实夹杂，本虚标实的基本病机。

培元通脑胶囊的主要成分为制何首乌、熟地黄、天冬、醋龟甲、鹿茸、酒苁蓉、肉桂、赤芍、全蝎、烫水蛭、地龙、炒山楂、茯苓、炙甘草。组方以何首乌为君，取其入足少阴、足厥阴经，功善补肝肾，益精血、益髓祛风、调和气血之功效，制用其补益精血之力倍增。除此之外，何首乌性苦可燥湿，涩可收敛精气主封藏改善遗尿，润肠通便可改善便秘。熟地黄性味甘温入肝肾，喜滋补肾阴，取其“大补真水”之功填精益髓，壮水涵木，与何首乌相须为用养血补虚。取天冬养阴生津润燥之力，意在佐金平木，滋养肺肾胃阴，兼而平息内风。龟板、鹿茸均为血肉有情之品，龟板长于填补精髓，鹿茸长于温肾壮阳。肉桂辛热，引火归元，遏制痰浊继续上越堵塞窍道。肉苁蓉酒制，温通血脉助药力。三阴三阳共为臣药，配合君药峻补阴阳而化生精血、填精益髓而培本。佐以地龙、全蝎、水蛭三味虫类药物，以搜风剔络，破瘀通经，攻毒散结，开通脑部玄府。炒山楂和赤芍可活血祛瘀；山楂配茯苓、炙甘草，一则健脾祛湿，能治生痰之源；二则和胃助脾，以防补阴药滋腻碍胃，补中寓泄，以泄助补。另外，茯苓与甘草还可以减轻制何首乌的肝脏毒性。炙甘草调和诸药，是为使药。

故诸药配伍，标本兼治，培本养元，益肾填精，阴阳并补以治其本；熄风祛行痰瘀，通经络，开通脑部玄府以改善其标；防治并重，培本补虚以养阴阳，以防孤阳亢烈；填精益髓

以防脑髓失充导致的痴呆和抑郁等症；润肠通便，祛湿化痰，理气和胃醒脾以养后天，避免饮食不节导致的卒中复发。

A. 2 药学研究

A. 2. 1 培元通脑胶囊的物质基础研究

培元通脑胶囊的物质基础研究具体分析内容

单味药材名	物质基础 (主要活性成分)	作用机制
何首乌	蒽醌类, 黄酮类, 二苯乙烯苷类, 及其葡萄糖苷类, 脂肪酸类, 卵磷脂类	1: 制何首乌中多糖类成分具有较好地兴奋免疫之功能, 可促进腹腔巨噬细胞吞噬功能, 促进溶血素、溶血空斑形成, 促进淋巴细胞转化; 2: 何首乌总苷能通过抑制胶原纤维降解而使动脉粥样硬化斑块稳定, 从而防止动脉粥样硬化斑块的破裂, 何首乌能有效降低血脂, 抗动脉粥样硬化; 3: 二苯乙烯苷是何首乌的主要药效成分, 药理作用十分广泛, 可通过抗氧化、保护内皮细胞功能、改善脂质代谢、抑制血管平滑肌细胞增生和血小板聚集、抑制黏附分子的表达等途径而达到防治动脉粥样硬化作用。
熟地黄	环烯醚萜苷类、多种多糖类、氨基酸及少量的 β -谷甾醇等, 以苷类为主, 在苷类中又以环烯醚萜苷为主。5-羟甲基糠醛	1: 熟地黄醇提液有抗衰老作用, 对红细胞新生有促进作用; 2: 多糖能增强机体造血功能, 增强机体的免疫力, 有抗氧化、抗突变作用, 还有中枢抑制作用; 3: 5-羟甲基糠醛能增强红细胞变形性。
天冬	天冬皂苷	1: 天冬总皂苷可增加脑血管流量降低脑血管阻力; 2: 冬总皂苷对肝星状细胞 HSC-T6 和成纤维细胞 NIH-3T3 的增殖具有显著的抑制作用。
龟甲	十六烷酸胆甾醇酯和胆甾醇	1: 龟甲胶有升血小板的作用。 2: 龟甲促进 MSC (骨髓间充质干细胞) 作用是通过上调增殖细胞核抗原 (一种核内蛋白质其与细胞增殖有

		关)来实现的。
鹿茸	神经生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子	鹿茸多肽对小鼠具有免疫调节、抗疲劳作用,对老年小鼠具有较强的抗氧化作用。
肉苁蓉	苯乙醇苷类、环烯醚萜及其苷类、木脂素及其苷类以及多糖和生物碱等	1: 肉苁蓉总苷能有效增强脑缺血再灌注组织中的SOD活性、减少MDA含量并降低NOS的活性,提示肉苁蓉不仅具有对缺血再灌注脑组织的保护作用,而且其脑保护机制主要在于清除氧自由基及减轻脂质过氧化对脑组织的损害; 2: 可能通过抑制细胞内活性氧自由基的生成和半胱氨酸蛋白酶3 (Caspase-3)活性的升高并维持线粒体膜电位处于正常状态,而起到神经细胞保护作用。
肉桂	挥发油类成分,约占1%~2%,除挥发油外,肉桂中还含有二萜及其苷类化合物、黄烷醇及其多聚体等多种类型的化合物	1: 肉桂抑制ADP诱导的大鼠血小板的聚集,体外有抗凝作用, 2: 对外周血管有直接扩张作用; 3: 不影响兔纤维蛋白溶解活性。
赤芍	芍药苷(I), 羟基芍药苷(II), 苯甲酰芍药苷(III), 芍药新苷(IV), 4-乙基-芍药苷(V), 邻苯三酚(VI), 二氢芹菜素(VII), 苯甲酸(VIII), β -谷甾醇(IX)	赤芍总苷有非常明显的抗凝血、抗血小板聚集及改善血液流变学异常的作用,具有明显抗血栓作用。
全蝎	有蝎毒、三甲胺、甜菜碱、硫磺酸、棕榈酸、软硬脂酸、胆甾醇及铵盐、卵磷脂,	1: 全蝎液能明显延长APTT、PT、TT,说明全蝎液对内源性 & 外源性凝血均有抑制作用; 2: 全蝎提取液不仅能降低TXB ₂ ,且能增加血浆中6-keto-PGF _{1a} 含量,使血管内皮释放抗凝促纤溶活性

	还含有苦味酸	物质的作用增强,从而增加血管内皮细胞的抗血栓能力。
水蛭	水蛭素, 菲牛蛭素, 森林山蛭素, 溶纤素, 待可森	1: 水蛭不仅能与血浆中游离的凝血酶结合, 还可中和与纤维蛋白结合的凝血酶, 故水蛭素可直接溶解血栓 2: 水蛭正己烷、乙酸乙酯、水溶液提取部分均有不同程度的抗凝血药理活性, 乙酸乙酯部分的抗凝血效果最强。
地龙	高度不饱和脂肪酸如油酸、亚油酸、花生四烯酸、亚麻酸	1: 地龙活性提取物不仅具有尿激酶的激活作用, 溶解新鲜血栓, 同时还能溶解陈旧血栓; 2: 地龙液对大鼠大脑缺血再灌注诱导的氧自由基、脂质过氧化、各种炎性因子损伤具有良好的保护作用; 3: 地龙提取液可使脑组织SOD与GSH-Px水平显著升高,MDA、IL-1 β 、TNF- α 水平显著下降, 使大脑中动脉闭塞侧脑梗死面积明显缩小。
茯苓	三萜类化合物, 麦角甾醇类化合物, 多糖	茯苓皮三萜组可使血清中的TC、LDL-C和TG水平均显著降低, HDL-C显著升高, AI显著降低, MDA水平显著下降, SOD水平显著升高, 表明茯苓皮总三萜物质具有明显的降血脂作用和抗氧化活性。
山楂	山楂黄酮	山楂黄酮能够降低高血脂大鼠血清中胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的含量, 升高大鼠血清中高密度脂蛋白胆固醇的含量。
炙甘草	黄酮类、三萜类、香豆素类和多糖类	1: 炙甘草醇提物有提高脾虚小鼠巨噬细胞吞噬功能的作用; 2: 蜜炙甘草水提物和蜜炙甘草醇提物均能提高脾虚小鼠脾脏指数, 起到健脾的作用。

天津中医药大学开展的基于离线二维液相色谱串联四级杆轨道阱高分辨质谱的培元通脑胶囊多成分表征与鉴定研究中,通过建立离线二维液相色谱/四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用的方法,实现了对培元通脑胶囊的多成分表征。配置有 HILIC (Xbridge Amide) 和 RPLC (HSS T3) 色谱柱的离线二维液相色谱系统显示出 0.63 的正交性和 6930 的理论峰容量,相比于传统的一维色谱,增加了峰容量,同时也使微量及痕量成分得到了富集,避免了高丰度化合物的掩盖影响。在进行一维亲水相互作用色谱分析后,培元通脑胶囊的 11 个馏分进入第二维反相超高效液相色谱/Q-Orbitrap-MS (UHPLC / Q-Orbitrap-MS) 进一步

被分离鉴定。最终，构建的离线二维液相色谱系统的正交性为 0.63，峰容量为 6930。分离并检测到 178 个化合物，其中有 96 个化合物被初步鉴定。

A.2.2 质量可控

在天津中医药大学开展的基于质量控制指标平行反应监测的培元通脑胶囊的质量评价研究者中，通过建立基于质量标志物的 LC-MS/MS 定量分析方法，对制何首乌、熟地黄、酒苁蓉、肉桂、赤芍、炒山楂与炙甘草多批次药材同条件 LC/MS 指纹图谱分析，选择用于培元通脑胶囊质量控制的 10 个质量控制指标（柠檬酸、地黄苷 D、松果菊苷、芍药苷、毛蕊花糖苷、甘草苷、二苯乙烯苷、肉桂醛、甘草酸和大黄素）；构建培元通脑胶囊的质量控制指标，运用 UHPLC/Q-Orbitrap-MS 中的调整后的平行反应监测模式（PRMad），对多个质量控制指标同时进行定量，实现多批次培元通脑胶囊样品的质量控制。通过对培元通脑胶囊的七种组成药材的指纹图谱分析，优选出 10 个质量指标。继而建立了 10 个质量控制指标的定量方法，方法学通过线性范围、定量限、专属性、准确度、精密度、加样回收率和稳定性等内容进行考察验证。最后将该方法用于多批次培元通脑胶囊样品的含量测定。结果显示，柠檬酸含量最高，但不同批次含量波动范围较大，在 47.899–89.022 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 之间；而其他化合物含量波动范围较小，地黄苷 D、松果菊苷、芍药苷、毛蕊花糖苷、甘草苷、二苯乙烯苷、肉桂醛、甘草酸和大黄素的含量范围分别在 1.785–2.470 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、29.497–34.824 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、3.338–7.15 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、4.435–7.376 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、1.012–1.315 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、19.083–26.195 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、11.175–18.991 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 、1.544–2.247 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 和 0.526–0.740 $\mu\text{g}/10\text{mg}$ 。

在药理学与临床药代动力学方面，天津中医药大学开展大鼠灌胃培元通脑胶囊后血浆中的入血成分鉴定以及多成分药代动力学研究，建立基于 UHPLC/PRM (ESI⁻/ESI⁺) 模式的桃叶珊瑚苷、红景天苷、松果菊苷、芍药苷、毛蕊花糖苷、甘草苷、二苯乙烯苷、香豆素、甘草酸和大黄素的生物样品检测方法，完成方法学验证。大鼠灌胃培元通脑胶囊内容物低、中、高三个剂量组（2.84 g/kg、5.67 g/kg、11.34 g/kg）后经眼眶取血收集血浆样品，同时运用上述方法检测血浆中十种化合物的药物浓度，绘制药物浓度-时间变化曲线，计算药代动力学参数。建立了高灵敏度的 UHPLC/PRM-MS 方法，方法学符合美国 FDA 生物样本定量要求。将该方法用于大鼠口服灌胃培元通脑胶囊内容物后不同时间点的血浆样品的检测。结果显示，口服给药后 10 个化合物低中高三个剂量组的 $t_{1/2}$ 与给药剂量无关，并在给药后 0.092–1.017h 达峰。各成分在体内含量差异较大，其中桃叶珊瑚苷、红景天苷的药时曲线下面积明显高于其他成分。10 种化合物的平均滞留时间均在 1.5 h 以上，说明消除速度较缓慢。

另外，有研究^[4]开展平行反应监测模式对培元通脑胶囊 10 种生物活性成分的多组分药代动力学研究，其建立了一种基于超高效液相色谱/四极杆-Orbitrap 质谱-平行反应监测

(PRM)模式的快速灵敏方法,并验证了药代动力学(PK)研究的有效性,同时测定了大鼠血浆中10种生物活性化合物(桃叶珊瑚苷、红景天苷、紫锥菊苷、芍药苷、毛蕊花苷、甘草苷、2,3,5,40-四羟基芪-2-O-β-D-葡萄糖苷、香豆素、甘草酸和大黄素)。所有标准曲线均呈良好的线性关系($r^2>0.99$)。定量下限为0.082-13.291 ng mL⁻¹。日内和日间精密度为0.54-12.36%,日内和日间精密度为100.45-114.00%。平均提取回收率为81.77-117.66%,平均基质效应为86.23-109.96%。较高的提取回收率和可接受的MEs表明该预处理方法是可行的。在不同的储存条件和加工工艺下,稳定性均可接受。

生产过程中对原材料进行分类管理,由质量部门组织考察评估、选取合格供应商,生产供应部负责原材料采购工作,采购监督委员会负责对采购进行监督管理。结合市场状况,在质量部门确定合格的供应商名单内,采取集中招标、询价比价、议价采购等方式进行采购,对于市场价格不稳定的大宗原辅料,通过在合格供应商名单内实行“质量为先、价格合理”的采购模式,有效保证了原材料的持续供应。

该产品原料之一制何首乌执行《中国药典》(2015年版)。来源是为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb 的干燥块根炮制品。主产地是安徽省亳州市,据统计近年来亳州市何首乌种植面积是30-40万亩,一般亩产量1000kg左右,所以货源充足。一般趁鲜加工的何首乌饮片的二苯乙烯苷含量一般在2.0%左右,炮制加工的制何首乌中的二苯乙烯苷含量在1.45%-1.88%;可以满足对制何首乌中的苯乙烯苷含量的要求。

质量控制方面,严格按GMP建立完整的质量控制体系,包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等,确保物料或产品在放行前完成必要的检验,确认其质量符合要求。(一)配备适当的设施、设备、仪器和经过培训的人员,有效、可靠地完成所有质量控制的相关活动;(二)有批准的操作规程,用于原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品的取样、检查、检验以及产品的稳定性考察,进行环境监测,以确保符合GMP规范的要求;(三)由经授权的人员按照规定的方法对原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品取样;(四)检验方法经过验证或确认;(五)取样、检查、检验有记录,偏差经过调查并记录;(六)物料、中间产品、待包装产品和成品按照质量标准进行检查和检验,并有记录;(七)物料和最终包装的成品有足够的留样,以备必要的检查或检验;成品的留样包装与最终包装相同。

因此,培元通脑胶囊质量均一可控。

A.3 药理研究

A.3.1 概述

培元通脑胶囊以制何首乌、熟地黄、天冬、龟甲（醋制）、鹿茸、肉苁蓉（酒制）、肉桂、赤芍、全蝎、水蛭（烫）、地龙、山楂（炒）、茯苓、炙甘草 14 味药组成，结合目前的药理学研究，认为培元通脑胶囊主要药理作用包括以下几个方面。

A. 3. 2 改善认知功能

培元通脑胶囊能改善水迷宫实验脑缺血大鼠的工作记忆能力，缩短逃避潜伏期^[5]。其机制主要是改善前额叶神经细胞葡萄糖代谢^[6]，上调脑缺血大鼠海马神经元谷氨酸含量及 NR2B 蛋白表达^[7]，从而改善脑缺血大鼠在水迷宫实验中空间记忆能力。

A. 3. 3 神经保护

培元通脑胶囊对缺血性大鼠的有明显的神经保护作用，可增加大脑中动脉阻塞大鼠的血流灌注量^[5]，减轻脑缺血动物的脑水肿，缩小脑梗塞范围，改善动物的病理组织学的损伤程度。

A. 3. 4 改善血液流变

有研究^[8,9]表明培元通脑胶囊具有抗血小板聚集、抗凝血和改善血液流变学的作用，可降低血粘度、高切还原黏度、低切还原黏度、血浆黏度以及血小板聚集率。

A. 3. 5 其他

有研究^[8]报道培元通脑胶囊具有抗炎作用，可降低 NSE，IL-6，TNF- α ，Hcy 和 Cys-C 等炎症因子水平。

A.4 非临床安全性研究

A. 4. 1 急性毒性研究

国家北京药物安全评价研究中心进行大鼠灌胃培元通脑胶囊单次给药毒性试验（课题编号 SN2017066），该实验采用最大给药量法，给药浓度为供试品最大可行溶解度。SPF 级 SD 大鼠共 30 只，随机分为 3 组，每组 10 只动物，雌、雄各半。空白对照组（给予 0.5%CMC-Na）、供试品低剂量组（14.4g/kg）及供试品高剂量组（21.6g/kg），分别按 30ml/kg/次、20ml/kg/次、30ml/kg/次的给药体积灌胃，1 日给药 2 次，给药后观察 14 日。检查项目包括临床观察、体重和大体解剖等。结果显示在一般症状方面，给药组和空白对照组动物外观和行为，分泌物和排泄物等均未见异常，至给药后 14 天无动物死亡；其次是在体重方面，给药后各时间点各组大鼠体重均呈增长趋势。经统计学分析，供试品高剂量组和低剂量组雌、雄大鼠体重相应性别与空白对照组相比无显著差异（ $P>0.05$ ），再者为病理检查方面，观察期结束后，剖检各组大鼠，体表、各组织脏器未见明显肉眼病

变。该试验的结论表明在本试验条件下，供试品培元通脑胶囊按 14.4g/kg 和 21.6g/kg 灌胃给予 SD 大鼠单次给药毒性试验，动物全部存活，未见明显毒性，最大耐受量 > 21.6g/kg。

在天津中医药大学开展的基于抑制谷胱甘肽合成模型评价培元通脑胶囊毒性研究中，应用 BSO 抑制谷胱甘肽合成模型，建立超敏肝毒性评价模型，评价培元通脑胶囊的安全性。结果表明，培元通脑胶囊不仅没有表现出明显肝毒性，而且还一定程度上显示减轻了 BSO 造成的肝细胞水肿，提示培元通脑胶囊安全性良好。

将培元通脑胶囊内容物按最大浓度（0.5g/mL）和小鼠最大可灌胃量（0.4mL/10g）灌胃给药，一天两次，间隔 8 小时，连续观察 7 天。给药期间及给药后约 12 小时，大多数动物出现轻度稀便现象，其后恢复正常，动物毛发、活动、精神状态及食量等均未见异常，7 日内无动物死亡现象。雄性小鼠体重增加 7.80±1.08g，雌性小鼠增加 5.30±2.10g，因给药剂量所限，未测出 LD₅₀，故测得小鼠口服培元通脑胶囊内容物的最大耐受量大于 40g/kg，相当于临床用药量的 444.44 倍。

A.4.2 长期毒性研究

国家北京药物安全评价研究中心进行大鼠灌胃培元通脑胶囊重复给药 26 周毒性试验（课题编号 SN2017067），将 160 只 SPF 级 SD 大鼠（雌雄各半）按体重随机分为 4 组：空白对照组（1 组）、低剂量组（2 组）、中剂量组（3 组）和高剂量组（4 组）。给药剂量：低、中、高剂量组分别为 0.78g/kg、1.95g/kg 和 4.68g/kg，给予培元通脑胶囊混悬液；空白对照组给予 0.5%CMC-Na。给药体积：13mL/kg/次。给药频率和用药期限：动物每天给药 1 次，每周给药 7 天，连续给药 26 周，恢复期 4 周。每天观察记录动物外观体征、行为活动，每周检测体重和摄食量，分别在给药中期（D92）、给药结束（D183）及恢复期（D211）结束进行眼科、血液学、血液生化、尿液和组织病理学检查。研究结果显示，试验期间中剂量组部分动物出现脱毛，各剂量组均有少量动物腿部肿胀，个别动物出现短暂红眼泪、活动减少、立毛、消瘦、震颤，空白有 1 只动物出现结节，后破溃结痂好转，其它动物临床体征无异常。给药期间雄性中、高剂量组和雌性高剂量组摄食量持续降低，恢复期恢复正常，体重各组未见显著差异。给药前、给药中期，给药末期及恢复期眼科检查未见异常。血液生化指标方面，与同期空白对照组比较，低剂量组雄性动物 MPV、MCHC 下降，K⁺、Cl⁻ 升高；雌性动物 GLU 下降。中剂量组雄性动物 WBC、LY% 下降，NE% 升高。高剂量组雄性动物尿液颜色偏深；雌性动物尿液 WBCUF 升高，LEU3+比例占 2/10，恢复期可恢复。组织病理检查结果发现，与同期空白对照组比较，给药结束，雌、雄动物中、高剂量组肾脏脏体系数升高，恢复期雄性高剂量仍升高。研究的结果显示在本实验室条件下，大鼠灌胃培元通脑胶囊重复给药 26 周毒性

试验，主要靶器官为雄性肝脏，主要组织病理改变为肝细胞坏死等改变，雄性 NOAEL 值为 1.95g/kg，为临床应用剂量的 22 倍，雌性 NOAEL 值为 4.68g/kg，为临床应用剂量的 52 倍。

将培元通脑胶囊内容物以 3.6g/kg 体重及 7.2g/kg 体重（分别相当于临床用药量的 40 倍和 80 倍）两个剂量给大鼠连续灌胃给药 60 天。末次给药 24 小时后（禁食 12 小时）称重，每组活杀 10 只动物进行血常规和血液生化测定，另一半动物停止用药，继续饲养观察 15 天后处死，同样进行血常规和血液生化的测定和检查。在用药期间和停药饲养过程中，培元通脑胶囊高、低剂量组动物一般行为活动正常，无嗜睡和躁动现象，食量、饮水量及排泄等均未见异常，毛发无脱落，绝大部分动物生长良好，体重普遍增加。尸检结果显示各主要脏器未见异常。培元通脑胶囊给药 60 天及停药 15 天后，血常规和血液生化测定显示，培元通脑胶囊对血常规及血小板数、血液生化指标无显著影响。病理学检查结果显示，培元通脑胶囊给药 60 天及停药 15 天后，肝、心、肾、肾上腺、脾、脑、胃、十二指肠、睾丸、卵巢、子宫等器官均未出现异常现象，有少数动物出现不同程度的间质性肺炎病变，因培元通脑胶囊高、低剂量组和空白对照组动物出现间质性肺炎的发病率无组间差异，说明此病变的发生并非由于该药的毒性所致，可能与长期灌胃有关。

A.4.3 结论

综上所述，培元通脑胶囊无明显毒性反应、无蓄积性毒性反应、无延迟性毒性反应，使用较为安全。结合专家经验，考虑到培元通脑胶囊处方中包含水蛭、地龙、全蝎等动物药，建议在临床应用中关注相关不良反应情况，在合并应用具有抗血小板聚集和（或）抗凝作用药物时，加强对相关安全性指标的监测。

附录 B（资料性附录）

培元通脑胶囊临床研究资料

B.1 药物疗效特点

B.1.1 促进功能康复

B.1.1.1 脑梗死恢复期及后遗症期

8 项随机对照研究^[8, 11-15, 17]在脑梗死恢复期及后遗症期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，共纳入 1013 例患者，结果提示加用培元通脑胶囊可促进患者神经功能恢复（MD -2.23 [95%CI: -3.80, -0.67]）。

3 项随机对照研究^[8, 10, 15]在脑梗死恢复期及后遗症期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，共纳入 417 例患者，结果提示加用培元通脑胶囊可以改善患者的日常生活活动能力（MD 9.98 [95%CI: 7.22, 12.74]）。

1 项随机对照研究^[10]在脑梗死恢复期及后遗症期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，共纳入 200 例患者，结果提示加用培元通脑胶囊可以降低远期残障水平（MD -0.65 [95%CI: -0.98, -0.32]）。

B.1.1.2 脑梗死急性期

5 项随机对照研究^[18-22]在脑梗死急性期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，共纳入 526 例患者，结果提示加用培元通脑胶囊可减轻患者的神经功能缺损程度（MD -4.12, [95%CI: -5.77, -2.48]）。

1 项随机对照研究^[21]在脑梗死急性期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，共纳入 80 例患者，结果提示加用培元通脑胶囊可以改善患者的日常生活活动能力（MD 8.65, [95%CI: 4.52, 12.78]）。

B.1.2 改善二级预防

根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：针对脑梗死患者二级预防环节，可在目前脑梗死临床指南推荐的常规用药基础上加用培元通脑胶囊，有助于减少卒中复发。

B.1.3 改善认知功能

1 项随机对照研究^[13]对于脑梗死伴认知障碍患者，在目前卒中后认知障碍相关诊疗指南推荐的基础治疗基础上联用培元通脑胶囊，共纳入 84 例患者，结果提示加用培元通脑胶囊可以改善脑梗死伴认知障碍患者的认知功能（MD 5.36，95%CI [4.21, 6.51]）。

B.1.4 临床启动时点

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：脑梗死患者可在病程进展的各阶段应用培元通脑胶囊，建议恢复早期尽早使用。

B.1.5 适用临床分型

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元通脑胶囊可应用于脑梗死 TOAST 分型、OSCP 分型各亚型患者，是否存在疗效差异，目前尚缺乏相关临床研究证据。

B.1.6 适用中医证候

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：根据培元通脑胶囊的药物组成，本药更适用于具有肾虚血瘀证候特点的脑梗死患者，多以半身不遂、口舌歪斜、言语謇涩、偏身麻木为主症，或伴有眩晕、精神萎靡、健忘、耳鸣、腰膝酸软、五心烦热、小便清长或夜尿频多、脉沉细或脉弱。

B.2 药物服用方式

B.2.1 用法用量

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：建议按照说明书使用，用法用量为一次 3 粒，一日 3 次，可根据病情程度或证候特点在临床中做适当调整。

B.2.2 疗程

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：一般用药疗程为 1 个月，建议连续应用 2~3 个疗程，可根据临床情况进行适当调整。

B.2.3 时点

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元通脑胶囊推荐餐后 15~30min 服用，与其他药物间隔 30min 后服用。

B.3 药物联合应用

B.3.1 抗血小板药物

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元

通脑胶囊与阿司匹林或氯吡格雷单药联合用于治疗脑梗死患者，神经功能缺损程度的改善优于单用阿司匹林或氯吡格雷，且不增加出血风险。

如需与双抗联用治疗脑梗死患者，建议加强对出血风险和不良反应的监测，必要时根据患者个体化情况酌情调减抗板药物或培元通脑胶囊的用量。

B. 3. 2 抗凝药物

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元通脑胶囊与抗凝药物联用治疗具有抗凝指征的脑梗死患者，建议加强对凝血指标和不良反应的监测，必要时根据患者个体化情况酌情调减抗凝药物或培元通脑胶囊的用量。

B. 3. 3 降脂药物

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：对于存在血脂异常的脑梗死患者，培元通脑胶囊与他汀类或贝特类降脂药联合应用时，建议定期监测肝功能。

B. 3. 4 其他中成药

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元通脑胶囊与其他具有补肾养阴或活血化瘀等功效的中成药联用时，应根据证候特点适当调整培元通脑胶囊和/或其它中成药的用量；与活血化瘀类中成药联用时，需关注牙龈及皮下出血等症状体征。

B. 4 特殊人群用药

B. 4. 1 肝肾功能异常

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：肝肾功能异常患者应谨慎使用培元通脑胶囊，需根据临床具体情况调减培元通脑胶囊的用量，并加强对肝肾功能的监测。

B. 4. 2 吞咽功能异常

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：吞咽功能异常或需鼻饲的脑梗死患者应用培元通脑胶囊时，可将胶囊打开冲服，用量及疗程不变；应注意对胃肠道的保护及对食道反流的预防。

B. 5 禁忌症与不良反应

B. 5. 1 禁忌症

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元

通脑胶囊说明书报告的禁忌为孕妇禁用，产妇慎用。本共识建议在说明书明确的禁忌症外，补充以下相对禁忌症：a) 对本药物及主要成分过敏者；b) 有出血倾向者，或 10 天内发生严重创伤或行大手术者。

B.5.2 不良反应

根据国家不良反应监测网报告显示：2018 年 01 月-2021 年 06 月共收集到有关培元通脑胶囊 154 份不良反应报告，从性别分布可见，男性 60 份，占 38.96%；女 94 份，占 61.04%，男女比例 1:1.57。从年龄分布可见，在 15-44 岁报告数量为 6，占 3.90%；在 ≥ 65 岁之间的报告数量最多，占 74.68%，严重报告 1 份，患者年龄为 84 岁。从累及系统-器官可见，前 3 位为胃肠系统损害（57.14%）、中枢及外周神经系统损害（22.08%）和皮肤及其附件损害（12.99%），前三位之和占 92.21%，1 份严重 ADR 报告均为胃肠系统损害。ADR 表现共计 201 例次，其中 ADR 表现例次较多的有恶心、乏力、皮疹、头晕、嗜睡等，严重报告 1 份，为黑便（注：由于有些 ADR 病例累及多个系统-器官，故 ADR 例次多于病例）。从不良反应发生率可见，2018 年 0.006%，2019 年 0.003%，2020 年 0.004%，2021 年 01 月-06 月为 0.004%，汇总其不良反应发生率为 0.004%，均为十分罕见现象。该药物暂未进行上市后不良反应主动监测。

培元通脑胶囊 II 期临床研究^[3]，共纳入 350 例中风病恢复期和后遗症期的患者，进行了随机分组、双盲双模拟的临床观察，证实培元通脑胶囊对血压、血常规、粪常规、肝功能（转氨酶、总胆红素、白蛋白）、肾功能（肌酐、尿素氮）、心电图等均无明显影响，观察同时进行了安全性和不良反应研究，未发现明显不良反应。

根据上述资料及专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：培元通脑胶囊说明书报告的不良反应为恶心、嗜睡、乏力。本共识建议除说明书报道的不良反应外，补充以下不良反应：黑便、呕吐、腹泻、肝功能异常、头痛、头晕、皮疹等。建议临床应用培元通脑胶囊时加强对不良反应的监测，必要时调减用量、缩短疗程或停药。

B.5.3 过敏体质人群

目前尚无文献证据支撑，根据专家问卷访谈、专家共识意见会形成以下共识建议：过敏体质者或存在个人或家族药物过敏史者，应谨慎使用，服药期间如出现过敏反应应当立即停药并加强监测，必要时对症处理。

B.6 临床证据概要表

B.6.1 培元通脑胶囊在促进脑梗死患者功能康复方面的作用如何？（如改善神经功能、改

善认知功能、改善情感障碍、改善生活质量等)

共识问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与常规治疗相比, 联用培元通脑胶囊是否可以促进脑梗死恢复期及后遗症期患者神经功能恢复?	脑梗死恢复期患者	脑梗死常规治疗+培元通脑胶囊	脑梗死常规治疗	神经功能缺损评分 (NIHSS 评分)
研究类型及数量	8 项 RCT			
效应值及可信区间	MD -2.23 [95%CI: -3.80, -0.67]			
证据等级	C 级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	严重偏倚风险、严重不一致性			
结论	推荐脑梗死患者在恢复期及后遗症期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊, 可促进脑梗死恢复期及后遗症期患者的神经功能恢复, 改善日常生活活动能力, 降低远期残障水平。			

概况		样本量		效果		质量评价					证据质量
数量	研究设计	干预组	对照组	Meta 分析结果	95% 可信区间	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	
1 神经功能缺损评分 (评估工具: NIHSS 评分; 分值越低疗效越好)											
8	RCT	552	461		MD=-2.23 [-3.80, -0.67]	严重	严重	不严重	不严重	不严重	⊕⊕⊕ C 级

参考文献:

- [1] 娄飞, 周莹, 赵玲, 蒋翠蕾, 吴孟海. 培元通脑胶囊治疗缺血性中风恢复期神经功能缺损的康复效果及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (17): 82-87.
- [2] 袁灿兴, 吴克明, 韩建新, 易春涛, 黄涛, 陈运, 叶青, 崔明, 张健, 苏瑾, 蒲斌红. 培元通脑胶囊结合西医常规疗法治疗恢复期脑梗死的临床多中心随机对照研究[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30 (02): 19-22.
- [3] 宣雅波, 刘红. 培元通脑胶囊对中风病恢复期患者血脂影响的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2011, 18 (01): 17-19.
- [4] 王保周. 培元通脑胶囊联合阿司匹林、辛伐他汀治疗缺血性脑卒中恢复期的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20 (11): 101-103.

[5]孟宪举, 崔伟, 李爱华. 培元通脑胶囊联合奥拉西坦治疗卒中后血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(06):1126-1130.

[6]黎卫东. 培元通脑胶囊与针刺联合西药治疗中风恢复期随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(05):167-170.

[7]康道贺, 刘小凤, 楼小亮. 培元通脑胶囊治疗脑梗死恢复期(中风中经络·肾元亏虚、瘀血阻络证)的临床疗效观察[J]. 健康必读, 2020(33):56.

[8]刘博文. 培元通脑胶囊治疗脑梗死恢复期临床研究[D]. 北京中医药大学, 2021.

共识问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
与急性期常规治疗相比，联用培元通脑胶囊是否可以减轻急性脑梗死患者的神经功能缺损程度？	脑梗死急性期患者	脑梗死急性期治疗+培元通脑胶囊	脑梗死急性期治疗	神经功能缺损评分（NIHSS评分）
研究类型及数量	5 项 RCT			
效应值及可信区间	MD -4.12[95%CI: -5.77, -2.48]			
证据等级	C 级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	严重偏倚风险、严重不一致性			
结论	推荐脑梗死患者在急性期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，可减轻急性脑梗死患者的神经功能缺损程度。			

概况		样本量		效果		质量评价					证据质量
数量	研究设计	干预组	对照组	Meta 分析结果	95% 可信区间	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	
1 神经功能缺损评分（评估工具：NIHSS 评分；分值越低疗效越好）											
5	RCT	263	263		MD=-4.12[-5.77,-2.48]	严重	严重	不严重	不严重	不严重	⊕⊕⊕⊕ C 级

参考文献：

[1]聂桐. 阿替普酶与培元通脑胶囊联用对急性脑梗死患者疗效及安全性的影响[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(07):111-113+120.

[2]张军, 周佩洋. 阿替普酶联合培元通脑胶囊治疗急性脑梗死患者疗效研究[J]. 创伤与急危重病

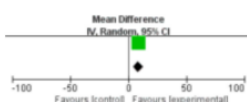
医学, 2020, 8(01):9-11.

[3]张延广. 培元通脑胶囊联合桂哌齐特治疗老年急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(01):143-146.

[4]祝叶, 林珍, 郑忠涛. 培元通脑胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(08):2322-2325.

[5]章莹, 张津华, 滕倩倩. 培元通脑胶囊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, 2017, 32(11):2082-2086.

共识问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
与常规急性期治疗相比，联合培元通脑胶囊是否可以改善急性脑梗死患者生活质量？	脑梗死急性期患者	脑梗死急性期治疗+培元通脑胶囊	脑梗死急性期治疗	生活能力评定（ADL 评分）
研究类型及数量	1 项 RCT			
效应值及可信区间	MD 8.65 [95%CI: 4.52, 12.78]			
证据等级	D 级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	严重偏倚风险、严重不精确性			
结论	推荐脑梗死患者在急性期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，可改善急性脑梗死患者的日常生活活动能力。			

概 况		样 本 量		效 果		质 量 评 价					证 据 质 量
数量	研 究 设计	干 预 组	对 照 组	Meta 分析结果	95% 可信区间	偏倚 风险	不 一 致 性	间 接 性	不 精 确 性	其 他 偏 倚	
1 生活能力评定（评估工具：ADL 评分；分值越高疗效越好）											
1	RCT	40	40		MD=8.65[4.52,12.78]	严重	不严重	不严重	严重	不严重	@@@@ D 级

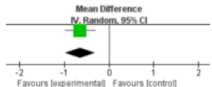
参考文献：

[1]娄飞, 周莹, 赵玲, 蒋翠蕾, 吴孟海. 培元通脑胶囊治疗缺血性中风恢复期神经功能缺损的康复效果及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17):82-87.

[2]袁灿兴, 吴克明, 韩建新, 易春涛, 黄涛, 陈运, 叶青, 崔明, 张健, 苏瑾, 蒲斌红. 培元通脑胶囊结合西医常规疗法治疗恢复期脑梗死的临床多中心随机对照研究[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(02):19-22.

[3]李敏琤. 培元通脑胶囊治疗缺血性中风恢复期的临床观察[J]. 健康必读, 2021(18):30.

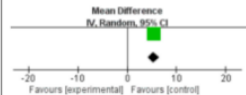
共识问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
与常规治疗相比，联合培元通脑胶囊是否可以改善脑梗死恢复期及后遗症期患者远期功能结局？	脑梗死恢复期患者	脑梗死常规治疗+培元通脑胶囊	脑梗死常规治疗	远期残障水平（1 年 mRS 评分）
研究类型及数量	1 项 RCT			
效应值及可信区间	MD -0.65 [95%CI: -0.98, -0.32]			
证据等级	D 级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	严重偏倚风险、严重不精确性			
结论	推荐脑梗死患者在恢复期及后遗症期常规治疗基础上加用培元通脑胶囊，可改善恢复期和后遗症期脑梗死患者的远期残障水平。			

概况		样本量		效果		质量评价					证据质量
数量	研究设计	干预组	对照组	Meta 分析结果	95% 可信区间	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	
1 远期残障水平（评估工具：1 年 mRS 评分；分值越低疗效越好）											
1	RCT	100	100		MD=-0.65 [-0.98, -0.32]	严重	不严重	不严重	严重	不严重	⊕⊕⊕⊕ D 级

参考文献：

[1]祝叶, 林珍, 郑忠涛. 培元通脑胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(08):2322-2325.

共识问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与常规治疗相比，联合培元通脑胶囊是否可以改善脑梗死恢复期及后遗症期患者认知功能？	脑梗死恢复期患者	脑梗死二级预防治疗+培元通脑胶囊	脑梗死二级预防治疗	患者认知功能（MMSE 评分）
研究类型及数量	1 项 RCT			
效应值及可信区间	MD 5.36 [95%CI: 4.21, 6.51]			
证据等级	D 级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	严重偏倚风险、严重不精确性			
结论	推荐脑梗死伴认知障碍患者，在目前卒中后认知障碍相关诊疗指南推荐的基础治疗上联用培元通脑胶囊，可以改善脑梗死伴认知障碍患者的认知功能。			

概况		样本量		效果		质量评价					证据质量
数量	研究设计	干预组	对照组	Meta 分析结果	95% 可信区间	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	
1 认知功能（评估工具：MMSE 评分：分值越高疗效越好）											
1	RCT	42	42		MD=5.36 [4.21, 6.51]	严重	不严重	不严重	严重	不严重	⊕○○○ D 级

参考文献：

[1] 袁灿兴, 吴克明, 韩建新, 易春涛, 黄涛, 陈运, 叶青, 崔明, 张健, 苏瑾, 蒲斌红. 培元通脑胶囊结合西医常规法治疗恢复期脑梗死的临床多中心随机对照研究[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30 (02) :19-22.

B. 6. 2 培元通脑胶囊对脑梗死伴认知障碍患者是否具有改善认知功能的作用？

共识问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
与常规治疗相比，联合培元通脑胶囊是否可以改善脑梗死恢复期及后遗症期患者认知功能？	脑梗死恢复期患者	脑梗死二级预防治疗+培元通脑胶囊	脑梗死二级预防治疗	患者认知功能（MMSE 评分）
研究类型及数量	1 项 RCT			
效应值及可信区间	MD 5.36 [95%CI: 4.21, 6.51]			
证据等级	D 级证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	严重偏倚风险、严重不精确性			
结论	推荐脑梗死伴认知障碍患者，在目前卒中后认知障碍相关诊疗指南推荐的基础治疗上联用培元通脑胶囊，可以改善脑梗死伴认知障碍患者的认知功能。			

概况		样本量		效果		质量评价					证据质量
数量	研究设计	干预组	对照组	Meta 分析结果	95% 可信区间	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	
1 认知功能（评估工具：MMSE 评分；分值越高疗效越好）											
1	RCT	42	42		MD=5.36 [4.21, 6.51]	严重	不严重	不严重	严重	不严重	⊗○○○ D 级

参考文献：

[1] 孟宪举, 崔伟, 李爱华. 培元通脑胶囊联合奥拉西坦治疗卒中后血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(06):1126-1130.

参 考 文 献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*. 2017 Feb 21;135(8):759-771.
- [2] 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(05):272-281.
- [3] 陈元宏. 培元通脑胶囊治疗缺血性脑中风的机理探讨 [C]//中华中医药学会 (China Association of Chinese Medicine). 中国国际中医药博览会论文集 (A). 河南羚锐制药股份有限公司;2003:3.
- [4] Wang C, Xing Y, Ding H, et al. Multiple component-pharmacokinetic studies on 10 bioactive constituents of Peiyuan Tongnao capsule using parallel reaction monitoring mode. *Biomed Chromatogr*. 2021 Oct;35(10):e5153.
- [5] Bai J, Gao Y, Gao YH. Effect of Pei Yuan Tong Nao capsules on neuronal function and metabolism in cerebral ischemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019 Jun 28;238:111837.
- [6] 白晶, 高颖, 高永红. 培元通脑胶囊对脑缺血低灌注大鼠前额叶葡萄糖代谢的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(05):666-670.
- [7] 白晶, 高永红, 高颖. 培元通脑胶囊对 CI 大鼠工作记忆及海马内谷氨酸及其受体表达的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(09):2280-2284.
- [8] 娄飞, 周莹, 赵玲, 等. 培元通脑胶囊治疗缺血性中风恢复期神经功能缺损的康复效果及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17):82-87.
- [9] 徐丽萍, 刘明, 张惠明. 常规治疗联合培元通脑胶囊对急性脑梗死患者静脉血血粘度、CRP 的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(50):223+226.
- [10] 袁灿兴, 吴克明, 韩建新, 等. 培元通脑胶囊结合西医常规疗法治疗恢复期脑梗死的临床多中心随机对照研究[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(02):19-22.
- [11] 宣雅波, 刘红. 培元通脑胶囊对中风病恢复期患者血脂影响的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2011, 18(01):17-19.
- [12] 王保周. 培元通脑胶囊联合阿司匹林、辛伐他汀治疗缺血性脑卒中恢复期的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(11):101-103.
- [13] 孟宪举, 崔伟, 李爱华. 培元通脑胶囊联合奥拉西坦治疗卒中后血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(06):1126-1130.
- [14] 黎卫东. 培元通脑胶囊与针刺联合西药治疗中风恢复期随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(05):167-170.

- [15]李敏琤. 培元通脑胶囊治疗缺血性中风恢复期的临床观察[J]. 健康必读, 2021(18): 30.
- [16]康道贺, 刘小凤, 楼小亮. 培元通脑胶囊治疗脑梗死恢复期(中风中经络·肾元亏虚、瘀血阻络证)的临床疗效观察[J]. 健康必读, 2020(33): 56.
- [17]刘博文. 培元通脑胶囊治疗脑梗死恢复期临床研究[D]. 北京中医药大学, 2021.
- [18]聂桐. 阿替普酶与培元通脑胶囊联用对急性脑梗死患者疗效及安全性的影响[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(07): 111-113+120.
- [19]张军, 周佩洋. 阿替普酶联合培元通脑胶囊治疗急性脑梗死患者疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(01): 9-11.
- [20]张延广. 培元通脑胶囊联合桂哌齐特治疗老年急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(01): 143-146.
- [21]祝叶, 林珍, 郑忠涛. 培元通脑胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(08): 2322-2325.
- [22]章莹, 张津华, 滕倩倩. 培元通脑胶囊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, 2017, 32(11): 2082-2086.