·综 述·

脑卒中恢复期中医药临床研究设计关键要素考量

王思村[1]，李牧之[1]，党海霞[2]，刘 骏[1]，王 忠[1]，于亚南[1]*
（1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700；2. 中国中医科学院中医药发展研究中心，北京 100700）

摘要：脑卒中（stroke）致残造成严峻的社会公共卫生问题，患者恢复期是功能恢复的关键阶段，但目前尚无有效治疗药物。近年来，中医在药物研发领域表现出显著潜力。该文基于近年来国内外脑卒中恢复期诊疗指南，结合中药研发临床研究现状和潜在问题，就目前脑卒中恢复期临床研究设计的关键环节，包括临床定位、疗效指标、试验对照、疗程以及访视点等展开探讨，并以芪蛭通络胶囊临床试验为例进行说明，旨在提供客观、可操作性的方案设计要素，为中医药领域广大研究者开展高质量的临床研究提供借鉴。

关键词：脑卒中恢复期；中药；临床试验；方案设计；芪蛭通络胶囊
中图分类号：R255.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)12-1226-009
引用：王思村, 李牧之, 党海霞, 等. 脑卒中恢复期中医药临床研究设计关键要素考量[J]. 世界临床药物, 2024, 45(12): 1226-1234. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.003

Stroke recovery key elements of traditional Chinese medicine clinical study design considerations

WANG Sicun[1], LI Muzhi[1], DANG Haixia[2], LIU Jun[1], WANG Zhong[1], YU Ya'nan[1]*
(*1. Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
2. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: The disability caused by stroke is a serious public health problem that causes a heavy burden to the society. The convalescence of stroke disability is the key stage of functional recovery, but there is no effective drug treatment at present. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has significant potential in the field of drug research and development. Based on the guidelines for the diagnosis and treatment of stroke recovery at home and abroad in recent years, combined with the current clinical research situation and potential problems of TCM research and development, this paper discussed the key link in the process of clinical research design, including clinical positioning, efficacy indicators, clinical test control, treatment course, and visiting perspective, and takes the clinical trial of Qizhi Tongluo capsule as an example to explain, aiming to provide objective and operable design elements for the majority of researchers in the field of TCM to carry out high-quality clinical research.

Key word: stroke recovery; clinical trial; scheme design; traditional Chinese medicine; Qizhi Tongluo capsule

脑卒中（stroke）是一种常见的慢性疾病，其死亡率、发病率和致残率均较高，是全球主要死亡原因之一，也是成人获得性残疾的首要原因。临床上将脑卒中分成3期：急性期（发病后2周内）、恢复期（发病后2周～6个月）及后遗症期（发病6个月以上）[1]。其中恢复期的治疗是预防后遗症发生、降低致残率以及提高生活质量的关键[2]。随着即时干预手段的不断发展，脑卒中患者的生存率有显著提升[3]，而脑卒中恢复期的长期功能缺陷，包

收稿日期：2024-04-19
作者简介：王思村，硕士研究生，研究方向：中医药临床研究方法学。
通信作者：于亚南，副研究员，研究方向：临床研究方法学。
基金项目：国家自然科学基金项目(82105052)；中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04707)；中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-076)

括认知、语言、视觉、感觉以及运动缺陷等，或许是更大的公共卫生问题，给医疗资源和经济生产力造成沉重负担[4]。因此，尽快实现功能恢复、提高生活质量或许可为临床上脑卒中恢复期的患者带来更大获益。

中医治疗脑卒中临床经验丰富，其恢复期的病机本虚标实，本为肝肾阴虚，气血虚衰，标为瘀血壅滞，脉络痹阻，无法濡养全身，导致肢体痿弱、语言蹇涩等症状，治宜补虚泄实、扶正祛邪。研究表明，中医药治疗脑卒中恢复期可有效改善患者神经功能缺损，提升生活质量[5—6]，并逐渐得到更多关注和认可。

1 现代医学脑卒中恢复期的治疗进展

脑卒中的临床表现及其并发症会随着发病位置不同和病灶大小而变化。脑卒中恢复期目前主要治疗方案包括药物治疗和非药物治疗。非药物治疗分为基于活动疗法（理疗、言语治疗、约束诱导运动疗法以及步态训练等）；基于认知疗法（运动图像、镜像疗法、增强现实以及心理排练等）；基于设备疗法（机器人、远程康复及脑机接口等）；感觉刺激（迷走神经刺激、电刺激等）；脑刺激（重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激以及硬膜外皮质刺激等）。药物治疗分为化学药物［安非他明（amphetamine）、哌醋甲酯（methylphenidate）、美金刚（memantine）以及卡比多巴/左旋多巴（carbidopa/levodopa）等］；生物制剂（碱性成纤维细胞生长因子、脑衍生的神经拓扑因子等）；干细胞疗法（内源性干细胞、异种移植物及脐带细胞等外源性干细胞）[7—8]。

目前，康复锻炼是改善功能缺陷的主流方法，但介入时机很重要。CPASS 试验[9]结果显示，脑卒中恢复期 2 ～ 3 个月开始运动较脑卒中恢复期 1 个月以内、脑卒中恢复期 6 个月后开始运动者在 1 年后产生更大获益。AVERT 试验[10]表明，脑卒中恢复期患者过早进行康复锻炼可能获益较少。在药物治疗方面，细胞疗法在临床前研究和Ⅰ期临床试验显示出希望[11]。髓鞘神经相关生长抑制因子 A、髓鞘相关性糖蛋白和髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白也被证实可刺激功能恢复，但均需更多临床数据来确定其安全性及疗效。另有研究表明，氟西汀（fluoxetine）对运动恢复具有积极影响[12—13]，但在规模较大的 FOCUS 试验长期随访中，患者未显示功能结局或生存率的改善[14]。安非他明、唑吡坦（zolpidem）以及左旋多巴在小鼠模型中有良好的功能恢复效果，对部分脑卒中患者语言、认知和运动功能亦有改善作用，但临床研究未能展现这一特点。此外，5- 羟色胺再摄取抑制剂药物被发现有抑制功能康复的作用，地西泮（diazepam）和氟哌啶醇（haloperidol）已被证明对康复有负面影响[15]。因此，在现代医学中药物治疗脑卒中恢复期的优效性尚未获得明确证据支持。

2 中药治疗脑卒中恢复期药物及临床研究现况

在中成药价值评估数据库、药智网（www.yaozh.com）等中，检索到治疗脑卒中恢复期的已上市中药 17 类分别为蛭龙血通胶囊、蛭丹活络胶囊、心脑舒通片/胶囊、双红活血片/胶囊、双参活血通络颗粒、参七脑康胶囊、蛭芎胶囊、脑塞安胶囊、龙生蛭胶囊、复发丹蛭片、丹膝颗粒、抗栓再造丸、华佗再造丸、血脉心脉宁片/胶囊、芪蛭通络胶囊、脑脉泰胶囊以及芪龙通络胶囊。在药物临床试验登记与信息公示平台（www.chinadrugtrials.org.cn/）、中国临床试验注册中心（www.chictr.org.cn/）及 ClinicalTrials（https://classic.clinicaltrials.gov/）中检索到已完成或正在进行中的临床研究中，脑卒中恢复期的治疗药物包含 23 种，见表 1 ～ 3。

根据已发表的文献[16—18]汇总，脉络通、脑心通、灯盏生脉胶囊以及黄芪注射液等中药制剂对脑卒中恢复期的运动、功能恢复均显示良好改善效果。但也有研究普遍存在疗效指标设定不清晰、临床定位不明确、对照药物选择不合适以及随访时间过短等

表 1 已完成或正在进行中的临床试验（药物临床试验登记与信息公示平台）

Table 1 Clinical trials completed or in progress（China drug trials and information publicity platform）

名称	功能主治	对照药物	治疗周期	随访周期	终点指标
天龙通络胶囊（CTR20131944）	脑卒中恢复期（中经络风痰瘀阻证）	模拟剂	84 d	–	美国国立卫生研究院脑卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）、日常生活活动能力（activities of daily living，ADL）、巴氏指数（Barthel index，BI）、中医证候疗效判定标准、中医证候单项疗效以及改良Rankin量表（modified Rankin scale，mRS）
醒脑舒络片（CTR20132898）	缺血脑卒中恢复期（瘀阻脑络证）	脑安胶囊	8周	4周	mRS、NIHSS、ADL评分以及中医证候评分
蝶脉通栓胶囊（CTR20131991）	脑卒中恢复期（瘀血阻络证）	模拟剂	4周	–	NIHSS、ADL、生存质量评分（quality of life index，QLI）、生活能力状态描述以及中医症状评分
清脑宣窍滴丸（CTR20131902）	脑卒中恢复早期	模拟剂/血塞通滴丸	12周	发病6个月	mRS、ADL、BI、NIHSS、脑卒中专用生活质量量表（stroke specific quality of life scale，SS-QOL）以及中医症状疗效
赤苷脉通胶囊（CTR20130341）	动脉粥样硬化性血栓性脑梗死［脑卒中恢复期（中经络瘀血阻络证）］	银杏叶胶囊	56 d	–	mRS、中医证候评分、NIHSS、BI
银杏内酯滴丸（CTR20233546）	缺血性脑卒中恢复期	模拟剂	12周	–	不良事件、mRS、BI、NIHSS以及中医证候（痰湿证、血瘀证）积分
三七通栓片（CTR20201124）	缺血性脑卒中恢复期（中经络瘀血阻络证）	脑得生片	12周	–	mRS、BI、NIHSS以及中医证候疗效
银杏总内酯滴丸（CTR20150440）	缺血性脑卒中恢复期	高剂量组/低剂量组/中剂量组	12周	–	mRS、NIHSS、ADL以及中医证候评分量表
梗克胶囊（CTR20132901）	脑梗死恢复期（瘀血阻络）	安慰剂	4周	90 d	BI、NIHSS、mRS以及中医证候学观察
通脑溶栓胶囊（CTR20130271）	脑梗死恢复期（气虚血瘀）	高剂量组/低剂量组/模拟剂	12周	6个月	BI、脑卒中量表、中医证候、肝肾功能7项、改良Ashworth量表、复发率以及mRS

表 2 已完成或正在进行中的临床试验（中国临床试验注册中心）

Table 2 Clinical trials completed or in progress（Chinese Clinical Trial Registry）

名称	功能主治	对照药物	治疗周期	随访周期	终点指标
珍龙醒脑胶囊（ChiCTR2000038710）	脑梗死恢复期	常规治疗	4周	发病90 d	mRS、简化Fugl-Meyer评估表（以下简称为“FMA”）、脑卒中证候要素评价量表、NIHSS、蒙特利尔认知评估（Montreal cognitive assessment，MoCA）、标准吞咽功能评价量表（standardized swallowing assessment，SSA）、医院焦虑抑郁量表（hospital anxiety and depression scale，HADS）、欧洲五维健康量表（EuroQol five dimensions questionnaire，EQ-5D）、ADL
葛酮通络胶囊（ChiCTR1800016667）	缺血性脑卒中恢复期合并原发性高血压（1级）	银杏叶提取物片/模拟剂	–	–	mRS、BI、NIHSS、收缩压、舒张压以及心脑血管事件发生率
脑心清片（ChiCTR-TRC-13003968）	脑卒中恢复期	银杏叶片/模拟剂	–	–	NIHSS、SS-QOL、mRS、BI、中医证候积分以及单项症状积分
芪仁通脉合剂（ChiCTR2400080250）	脑梗死恢复期（气虚血瘀证）	常规治疗	29 d	–	BI、血液流变学、丙二醛、超氧化物歧化酶、NIHSS以及中医证候积分
益气活血开窍组分中药（ChiCTR2300068764）	脑梗死恢复期	常规康复治疗	4周	–	NIHSS、中医证候量表、ADL、简易精神状态量表（mini mental status exam，MMSE）、汉密顿抑郁量表（Hamilton depression scale，HAMD）、脑组织损伤指标、内皮损伤指标、炎症反应指标以及代谢相关指标
健脑通络颗粒（ChiCTR2100048405）	脑梗死恢复期	高剂量组/低剂量组/安慰剂	–	–	NIHSS、FMA、中医证候评分、MoCA、mRS分级以及改良BI
治瘫安神颗粒（ChiCTR2100048404）	脑梗死恢复期	高剂量组/低剂量组/安慰剂	–	–	NIHSS、FMA、中医证候评分、MoCA、mRS分级以及改良BI

表 3 已完成或正在进行中的临床试验（ClinicalTrials）

Table 3 Clinical trials completed or in progress（ClinicalTrials）

名称	功能主治	对照药物	治疗周期	随访周期	终点指标
如意珍宝片（NCT04029701）	脑卒中恢复期运动感觉损伤	安慰剂	4周	8周	简化FMA、改良BI、特殊生活质量量表、伯格平衡功能量表、视觉模拟评分法
解毒通络颗粒（NCT03147053）	脑卒中恢复期抑郁	安慰剂	8周	/	HAMD-17、BI、NIHSS、中医疗效评价量表、血清炎症因子IL-6及IL-8水平
黄芪（NCT01554787）	脑卒中恢复期疲劳	安慰剂	2年	/	欧洲癌症治疗研究组织生活质量核心问卷、简明疲劳量表以及健康状况调查问卷
Neuroaid（NCT00721825）	脑卒中恢复期	安慰剂	1个月	8周	FMA、功能独立评估量表、MIHSS
华佗再造片（NCT04910256）	痰瘀阻络型缺血性脑卒中	基础治疗	12周	/	NIHSS、中医症状量表、改良Ashworth量表、FMA、ADL
芪蛭通络胶囊（NCT01762163）	脑梗死恢复期	脑心通/安慰剂	12周	发病90 d	FMA、失语商、脑卒中证候积分改善情况、气滞血瘀证证候评分、新发心血管事件发生率以及全因死亡率

不严谨之处[19—20]，需改进临床研究设计来获得更坚实的循证证据。

3 中药治疗脑卒中恢复期临床试验设计要点

3.1 临床定位

明确临床定位不仅有利于试验设计，还有利于展现临床价值[21]。脑卒中恢复期药物主要治疗目标分为两类：一类用于预防，即预防脑卒中再次发生；一类用于治疗脑卒中恢复期相关症状体征，即神经、精神功能缺陷导致的各种临床表现。目前的脑卒中恢复期药物临床研究主要以后者为主。此外，“病证结合”“以证统病”是主要的中医临床研究模式，证候是中医药临床研究中具有特色、相当重要的临床定位。

临床定位一般可从以下方面考虑：①运动恢复：部分或完全改善患者的运动症状，如无力、协调能力、精细控制或共济失调等。②功能恢复：部分或完全改善日常生活活动能力，提高生活质量，包括基础性日常生活活动能力（患者在家中或医院里每日所需基本运动和自理活动，如进餐、洗漱、穿衣及上下楼梯等）以及工具性日常生活活动能力（患者在社区中独立生活所需高级技能，其中最关键的是交流能力）。③精神状态改善：如焦虑、抑郁及睡眠障碍等症状。④中医症状改善。⑤减少死亡和复发的发生，是脑卒中恢复期治疗的长期目标。而前四者则是脑卒中恢复期药物治疗的短期目标，也是与生活质量息息相关的目标。

在方案设计过程中，根据临床定位的不同，对受试者、对照组治疗、疗效指标、用药时间以及随访时长等方面均需以临床价值为导向作相应调整。

3.2 疗效指标

主要疗效指标是反映具有显著临床意义的变化或临床受益的指标，是能反映药物有效性可信证据，有明确定义及测量标准。在脑卒中恢复期，应侧重于直观、可量化的疗效指标。根据药物的临床定位，确定合理的主要疗效指标。

若定位于肢体障碍，可参考 FMA，其包含运动、感觉、平衡、关节活动度和疼痛 5 个方面[22]。其能有效、稳定和灵敏地反映患者功能障碍变化，有良好的信度和效度。上、下肢的肢体障碍均使用 FMA 作为评估的主要疗效指标[23—26]。

若定位于改善神经功能、日常生活功能等功能恢复水平，可选择 NIHSS、mRS 或 BI[27]。NIHSS 对基本的神经系统检查进行标准化和量化，通过为神经功能的各个方面分配数值，对脑卒中相关损伤提供可量化的测量，用于早期预后和连续评估。量表包括对语言、运动功能、感觉丧失、意识、凝视、视野、面瘫、眼外运动、协调、忽视和言语的评估。评分从 0 ～ 42 分，超过 21 分则为重度损伤。

mRS 是分级量表，从 0（无症状）～ 6（死亡），描述的是整体功能残疾状况和依赖程度。有研究显示，mRS 鉴别功能恢复方面的最大敏感性是在脑卒中恢复期 6 个月才能达到 [28]。BI 则与 mRS 关系密切，BI 评估十项日常生活的基本活动，其中八项评估依赖程度（洗澡、梳洗、上下楼梯、穿衣、喂食、如厕、转移以及行走），分数越高代表独立性越强。Uyttenboogaart 等 [29] 发现，BI 分数和 mRS 等级之间存在较大重叠，mRS 评级在 3 ～ 4 分的患者，BI 分数跨度却较大。因此，mRS 联合 BI 应用或许可以更全面地评估功能恢复情况。NIHSS 可用于早期预后和连续评估，mRS 提供结局的汇总测量，BI 用于规划康复策略 [30]，三者各有侧重但都应用广泛。目前已注册的中药临床试验中，三者的使用比例均超过 50%，见表 4。

若定位于失语症，西方失语症成套测验 - 失语商（Western aphasia battery-aphasia quotient，WAB-AQ）常被设定为主要疗效指标，其检测的是失语指数、操作指数和大脑皮质指数。失语指数体现失语的严重程度，操作指数反映非口语性功能状态，即书面语的感知和表达、运用、计算以及推理活动，大脑皮质指数则是综合性认知机能的总体概括 [31]。一项关于脑卒中恢复期失语的极早期语言康复治疗的临床研究则将 WAB-AQ 作为纳入标准和主要疗效指标 [32]。

若定位于抑郁状态，HAMD 使用方便，评定方法简单，标准明确，是在抑郁方面使用最广泛使用的疗效指标。有文献 [33] 纳入 60 篇涉及到 17 种不同治疗措施的临床研究，均以 HAMD 作为主要疗效指标。HAMD 是包含 17 个项目的临床评估工具，用于量化被诊断患有抑郁症受试者的抑郁症（depression）严重程度，总分越高则抑郁程度越深 [34]。

若定位于认知功能障碍，目前最常使用的是 MoCA 或 MMSE，两者既是筛查工具又是疗效指标。然而有研究表明，MMSE 对脑卒中恢复期认知功能的评定敏感性欠佳 [35]，存在天花板效应，MoCA 可通过增加条目来弥补该缺陷，但与此同时对教育水平有一定要求，对教育水平较低者存在地板效应 [36]。

目前没有单一的指标可全面评价脑卒中恢复期药物治疗情况，因此可使用多个不同的 COA 量表从多个角度评价脑卒中恢复期状态 [37—41]，见表 4。但应确定其中 1 项作为主要疗效指标，按照需求选择其他指标作为次要疗效指标。此外，中医证候疗效评价是复合型量表，包括主证和兼证，若无现有量表则应在制定过程中重视各个维度之间的权重平衡。

3.3 试验对照、盲法与随机化

在临床试验中，对照组的选择治疗应当是能充分保障受试者治疗权益，因此应选择在当前治疗实践中最佳且可及的治疗，也就是“金标准”治疗。脑卒中一般予以基础治疗，即指导原则下常规治疗。在此基础上，一组加用试验药物，另一组加用阳性对照药物。目前脑卒中恢复期尚无公认有效的标准治疗药物，若随意选择反而增加数据偏倚，可推荐对照药物为安慰剂。但在使用安慰剂作为对照药物时，需注意伦理问题。中药安慰剂目前使用范围包括：自限性疾病、无有效治疗措施的疾病、慢性疾病、无公认阳性对照药物的疾病以及采用加载试验设计的疾病 [42]。脑卒中恢复期本质上是无公认阳性对照药物的长病程慢性疾病阶段，故采用基础治疗加用试验药物或安慰剂的叠加设计可最大程度保护受试者权益。

目前部分研究选择空白对照组来完成研究，但选择与试验药物颜色、味道及形状相同的模拟剂作为安慰剂对照可有效地实现盲法，减小多维度偏倚提高研究质量。除盲法，随机化也是提高研究质量重要一步，其可最大限度地降低治疗的可预测性，保证试验客观性，促进研究组之间的可比性，并作为定量评估治疗效果的统计推断的基础 [43]。

3.4 疗程与疗效观察时点

疗程与疗效观察时点的设定应与试验目的、临

表 4 脑卒中恢复期常用量表

Table 4 Common scales for stroke recovery

适用范围	量表
上肢	
手部灵巧度	箱块测试
运动能力	FMA
	手臂动作调查测试表
	Wolf运动功能测试量表
	上肢功能检查
	Jebsen手功能测试
下肢	
运动能力	步行速度
	FMA
站立平衡	伯格平衡量表
	起立行走测试
抑郁	HAMD
	流调中心抑郁量表
	HDRS
	贝克抑郁量表
失语	波士顿诊断性失语症检查量表
	WAB修订版
	综合失语症测试
	失语症语言处理心理语言学评估
	西北动词和句子评估
	汉语失语症检查
	阿姆斯特丹-奈梅亨日常语言测试
生活质量	脑卒中恢复期失语症生活质量量表
	脑卒中影响量表
功能恢复	BI
	mRS
	NIHSS
运动功能	FMA
	脑卒中运动康复评估
认知功能	MMSE
	MoCA
肌张力	阿什沃思量表
肌肉力量	手动肌肉测试

床定位相关。脑卒中恢复期可能是长期过程，治疗周期应适当延长，一般进行 3 个月治疗，疗效观察可在 1、3、6 以及 12 个月时间点进行随访评定[44]。因脑卒中恢复期不同症状及功能以不同速度自发性恢复，大部分患者在发病后 5 ～ 6 个月才能达到平台期[45]，故末次评价时点至少应在发病后 6 个月。目前大部分试验随访时间均较短，并不能准确评估治疗的长期效果。

3.5 试验设计其他要素

在临床试验中，还有可影响试验成功与否的重要要素，包括样本量估算以及受试人群的纳排标准。

样本量的合理估算直接影响研究结果成功性、可靠性以及研究效率的高低。样本量计算根据其优效、等效、非劣效等试验目的有相应的计算公式[46]，可较大程度上避免因样本量少而导致试验失败。同时，可引进新型的适应性试验设计理念来节省样本量，升高试验效率，减少试验受试者[47—48]。

受试人群的主要可以通过临床定位、研究目的来确定纳入、排除的具体标准。为了保护受试者权益以及达到最佳治疗效果，可在脑卒中恢复早期对患者进行干预，其余纳排筛选条件可根据试验设计的有效性和安全性标准明确。

4 以芪蛭通络胶囊临床试验为例展示设计关键要素

笔者以课题组成功实施并发表的芪蛭通络胶囊临床试验为例展示上文所涉及的临床试验设计关键要素[49]。芪蛭通络胶囊是 26 味中药组成的复方制剂，主治气虚血瘀证，有益气、活血、通络之功效，可作为脑卒中恢复期后遗症患者的辅助药物。一项前期小样本富集设计临床研究表明，芪蛭通络胶囊在改善脑卒中恢复期患者下肢运动恢复和失语功能方面可能具有潜在优势，在脑卒中六大证候要素（内风、火、痰、瘀、气虚以及阴虚阳亢）中对气虚、血瘀有改善的趋势[50]。

基于前期研究结果，后续临床试验将芪蛭通络胶囊的临床定位于脑卒中恢复期患者下肢运动功能的改善，开展芪蛭通络胶囊治疗缺血性脑卒中恢复期气虚血瘀证患者随机双盲对照临床试验[49]。NIHSS 评分对象为轻、中度神经功能损伤且存在肢体运动功能障碍或有失语的缺血性脑脑卒中发病后 15 ～ 28 d 的恢复期患者。选取 FMA（下肢）评分

作为主要疗效指标，评价下肢运动功能障碍的改善。次要疗效指标包括：WAB-R 测得 AQ 评分评定语言障碍的改善、无失语患者（AQ 评分＞ 93.8）比例、BI 评价日常生活活动能力的改善、BI 评分＞ 90 的患者比例、FMA 总分及上肢 FMA 评分以及脑卒中病证候改善量化积分等。该研究设计采用三臂、双盲、多中心、随机、阳性药对照、安慰剂对照试验，患者被以 2 ∶ 1 ∶ 1 比例随机分配至芪蛭通络组（芪蛭通络胶囊，一日 3 次，午餐后服用 4 粒安慰剂）或脑心通组（脑心通胶囊，每次 4 粒，一日 3 次）或安慰剂组（接受外观和味道与芪蛭通络胶囊匹配的安慰剂，每次 4 粒，一日 3 次），总疗程 12 周，其中设计 4 个访视点：入组时、用药后 4 周、脑卒中恢复期 90 d、用药后 12 周。

研究结果显示，与安慰组相比，在用药后第 4 周至第 12 周的每次随访中，芪蛭通络组 FMA 下肢评分较基线的差值都有显著改善。在第 4 周，风险比为 0.89，95% 置信区间（confidence interval，CI）为（0.30，1.49），$P = 0.0032$；在脑卒中恢复期 90 d，风险比为 1.83，95%CI：（1.01，2.66），$P < 0.0001$；第 12 周风险比：1.81，95%CI：（0.88，2.74），$P = 0.000\ 1$；在脑卒中恢复期 90 d 和用药后第 12 周，较脑心通组展现显著改善［脑卒中恢复期 90 d 风险比为 0.88，95%CI：（0.07，1.70），$P = 0.033\ 9$；第 12 周风险比为 1.05，95%CI：（0.13，1.96），$P = 0.025\ 3$］。此外，FMA 总分与上肢评分、AQ 得分、脑卒中病证候积分在第 12 周时均有不同程度改善。在不良反应方面，共有 37 例患者报告 40 例不良反应，严重程度为轻中度，3 组之间不良反应发生率无显著差异（$P = 0.723\ 9$）。该研究结果表明，芪蛭通络胶囊能有效改善脑卒中恢复期患者下肢运动功能及整体运动功能，为脑卒中恢复期的治疗提供可选择的治疗方法。

5 小结

循证是中医药疗效取得认可的必经之路，只有设计严谨的临床研究才能科学、客观、全面以及真实地评价药物疗效，提升临床研究质量，从而提升中医药的临床应用价值。近年来，学者陆续开展高质量的随机对照临床试验，为中医药治疗脑卒中恢复期领域提供循证证据。本文总结脑卒中恢复期的研究现状和潜在问题，就目前中药领域临床研究设计的关键环节展开探讨，旨在提供客观、可操作性的方案设计要素，规范脑卒中恢复期中药临床研究设计，促使脑卒中的中医药临床试验更具科学性，提高临床研究的质量，凸显中医药的疗效。

参考文献：

［1］ Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2012, 125(1): e2-e220.

［2］ GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820.

［3］ Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, *et al*. Factors infuencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(1): 315-353.

［4］ National Audit Office. Reducing brain damage: faster access to better stroke care[EB/OL]. (2005-11-10)[2024-06-18]. https://www.nao.org.uk/wp-content/uploads/2005/11/0506452.pdf.

［5］ Hao CZ, Wu F, Shen J, *et al*. Clinical efficacy and safety of Buyang Huanwu decoction for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of 19 randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 630124.

［6］ 谭凤，侯伯南. 化痰通络汤对缺血性中风急性期患者神经功能及日常生活活动能力影响[J]. 中医药导报，2013，19(5)：69-70.

［7］ Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives[J]. Neurol Res Pract, 2020, 2: 17.

［8］ Keser Z, Ikramuddin S, Shekhar S, *et al*. Neuromodulation for post-stroke motor recovery: a narrative review of invasive and non-invasive tools[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2023,

23(12): 893-906.

[9] Dromerick AW, Geed S, Barth J, *et al*. Critical period after stroke study(CPASS): a phase Ⅱ clinical trial testing an optimal time for motor recovery after stroke in humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(39): e2026676118.

[10] AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset(AVERT): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(9988): 46-55.

[11] Kalladka D, Sinden J, Pollock K, *et al*. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke(PISCES): a phase 1, first-in-man study[J]. Lancet, 2016, 388(10046), 787-796.

[12] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, *et al*. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke(FLAME): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 123-130.

[13] Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, *et al*. Prevention of post-stroke generalized anxiety disorder, using escitalopram or problem-solving therapy[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2014, 26(4): 323-328.

[14] FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke(FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2019, 393(10168): 265-274.

[15] Regenhardt RW, Takase H, Lo EH, *et al*. Translating concepts of neural repair after stroke: structural and functional targets for recovery[J]. Restor Neurol Neurosci, 2020, 38(1): 67-92.

[16] Han SY, Hong ZY, Xie YH, *et al*. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for post stroke recovery: a traditional and network meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(49): e8830.

[17] Zhang H, Li M, Xu T. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for post-stroke depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(1): e24173.

[18] Kim SH, Lim JH. Traditional East Asian herbal medicine for post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(3): 1754.

[19] 王业飞, 徐榛敏, 刘少姣, 等. 醒脑静注射液治疗脑梗死的系统评价/meta分析再评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 2972-2983.

[20] Zhen K, Shi H, Zhang X, *et al*. Efficacy and safety of Buyang Huanwu decoction in the treatment of post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials[J]. Front Neurol, 2022, 13: 981476.

[21] 雷翔, 商洪才, 高春升, 等. 中药新药研发临床定位的相关思考[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(17): 1703-1706.

[22] Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2002, 16(3): 232-240.

[23] Hernandez ED, Forero SM, Galeano CP, *et al*. Intra- and inter-rater reliability of Fugl-Meyer assessment of lower extremity early after stroke[J]. Braz J Phys Ther, 2021, 25(6): 709-718.

[24] Santisteban L, Teremetz M, Bleton JP, *et al*. Upper limb outcome measures used in stroke rehabilitation studies: a systematic literature review[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154792.

[25] Baker KB, Plow EB, Nagel S, *et al*. Cerebellar deep brain stimulation for chronic post-stroke motor rehabilitation: a phase Ⅰ trial[J]. Nat Med, 2023, 29(9): 2366-2374.

[26] Duan Q, Liu W, Yang J, *et al*. Effect of cathodal transcranial direct current stimulation for lower limb subacute stroke rehabilitation[J]. Neural Plast, 2023, 2023: 1863686.

[27] Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations[J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 201-211.

[28] Cioncoloni D, Piu P, Tassi R, *et al*. Relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index in the process of functional recovery after stroke[J]. Neurorehabilitation, 2012, 30(4): 315-322.

[29] Uyttenboogaart M, Luijckx GJ, Vroomen PC, *et al*. Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index[J]. J Neurol, 2007, 254(8): 1113-1117.

[30] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(7): 603-612.

[31] 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 常用神经心理认知评估量表临床应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(3): 166-176.

[32] Godecke E, Armstrong EA, Rai T, *et al*. A randomized controlled trial of very early rehabilitation in speech after stroke[J]. Int J Stroke, 2016, 11(5): 586-592.

[33] Zhang J, Song Z, Gui C, *et al*. Treatments to post-stroke depression, which is more effective to HAMD improvement? A network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1035895.

[34] 冷海霞, 丁卫军, 张文睿, 等. 卒中后抑郁的评估进展[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(7): 795-800.

[35] Dong Y, Sharma VK, Chan BP, *et al*. The Montreal cognitive assessment(MoCA) is superior to the mini-mental state examination(MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke[J]. J Neurol Sci, 2010, 299(1-2): 15-18.

[36] Zhu Y, Zhao S, Fan Z, *et al*. Evaluation of the mini-mental state examination and the Montreal cognitive assessment for predicting post-stroke cognitive impairment during the acute phase in Chinese minor stroke patients[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 236.

[37] Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, *et al*. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies[J]. J Neurol Neurol Psychiatry, 2014, 85(2): 198-206.

[38] Sheppard SM, Sebastian R. Diagnosing and managing post-stroke aphasia[J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(2): 221-234.

[39] Chen J, Or CK, Chen T. Effectiveness of using virtual reality-supported exercise therapy for upper extremity motor rehabilitation in patients with stroke: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Med Internet Res, 2022, 24(6): e24111.

[40] Scrivener K, Dorsch S, McCluskey A, *et al*. Bobath therapy is inferior to task-specific training and not superior to other interventions in improving lower limb activities after stroke: a systematic review[J]. J Physiother, 2020, 66(4): 225-235.

[41] Jaqueline da Cunha M, Rech KD, Salazar AP, *et al*. Functional electrical stimulation of the peroneal nerve improves post-stroke gait speed when combined with physiotherapy. a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2021, 64(1): 101388.

[42] 吕祥, 凌丽, 夏英. 基于中药新药临床试验中药安慰剂的使用探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 12-13.

[43] Lim CY, In J. Randomization in clinical studies[J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(3): 221-232.

[44] 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. 中国急性脑卒中临床研究规范共识2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(4): 247-255.

[45] Wu B, Liu M, Liu H, *et al*. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke[J]. Stroke, 2007, 38(6): 1973-1979.

[46] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药, 2023, 44(1): 48-52.

[47] Roig MB, Melis GG, Posch M, *et al*. Adaptive clinical trial designs with blinded selection of binary composite endpoints and sample size reassessment[J]. Biostatistics, 2023, 25(1): 237-252.

[48] Ciarleglio MM, Arendt CD. Sample size re-estimation in a superiority clinical trial using a hybrid classical and Bayesian procedure[J]. Stat Methods Med Res, 2019, 28(6): 1852-1878.

[49] Yu Y, Tang L, Cui F, *et al*. Effect of Qizhitongluo capsule on lower limb rehabilitation after stroke: a randomized clinical trial[J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105464.

[50] 于亚南, 李兵, 刘骏, 等. 基于方剂靶点谱效关系的中成药临床精准定位模式探索——以芪蛭通络胶囊为例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 98-104.

（编辑：沈佳婕）