

脑安胶囊与阿司匹林预防卒中的随机对照试验

郭吉平 洪震 汪昕 傅华 黄久仪 曹奕丰
丁玓 范薇 戴俊明 王桂清

【摘要】 目的 评价脑安胶囊与阿司匹林预防卒中的效果。方法 以多中心的形式,在基线调查时筛检出 40岁、有卒中危险因素暴露和血流动力学异常的卒中高危个体 4415例,以村和居委会为单位随机分为脑安胶囊组(1656例)、阿司匹林 50(1348例)、75mg组(1411例)。3组在指导一般干预措施的基础上,分别给予相应的干预药物,阿司匹林两组分别口服阿司匹林 50、70mg,1次/d;脑安胶囊组口服脑安胶囊 1~2粒/次,2次/d,平均干预 16个月。随访观察卒中的发病,比较各组发病率的差异。结果 脑安胶囊组,阿司匹林 50、75mg组的卒中发病率分别为 6.43、12.92和 10.37(1000⁻¹·人年⁻¹)。脑安胶囊组卒中发病率显著低于阿司匹林 50mg组($P=0.035$),分别比阿司匹林 50、75mg组下降了 50.2%和 38.0%。3个干预组复查时收缩压和舒张压较基线水平均下降, $P<0.01$ 。药物不良反应脑安胶囊组较阿司匹林组轻。结论 脑安胶囊对卒中高危个体的干预效果优于阿司匹林。

【关键词】 阿司匹林;脑血管意外;随机对照试验;干预性研究;脑安胶囊

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A

Naoan capsule and aspirin in the prevention of stroke: a randomized controlled trial GUO Ji-ping, HONG Zhen, WANG Xin, FU Hua, HUANG Jiu-yi, CAO Yi-feng, DING Ding, FAN Wei, DAI Jun-ming, WANG Gui-qing Shanghai Institute of Cerebral Vascular Disease Prevention and Cure, Shanghai 201318, China
Corresponding author: WANG Gui-qing

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of naoan capsule and aspirin in the prevention of stroke so as to provide theoretical basis for stroke prevention. **Methods** A total of 4415 individuals at high risk of stroke aged 40 years, who had exposure to stroke risk factors and hemodynamic abnormalities, were screened from a baseline investigation in a multicenter randomized controlled trial. They were randomly allocated into naoan capsule ($n=1656$), 50 mg aspirin ($n=1348$) and 75 mg aspirin ($n=1411$) groups according to villages or communities. Intervention medications were given to the three groups on the basis of general intervention guidelines. The two aspirin groups were given aspirin 50 mg and 75 mg respectively (Po, Qd), and naoan group was given 1~2 capsules (Po, Bid). The mean intervention medications time was 16 months. The onset of stroke was observed during the follow-up period, and the differences of incidence in all groups were compared. **Results** The incidence of stroke in the naoan capsule, 50 mg aspirin and 75 mg aspirin groups were 6.43, 12.92 and 10.37 per 1000 person-years, respectively. The incidence of stroke in the naoan capsule group was significantly lower than that in the 50 mg aspirin group ($P<0.035$) and decreased by 50.2% and 38.0% respectively as compared with the 50 mg and 75 mg aspirin groups. **Conclusion** The interventional effect of naoan capsule is superior to aspirin in individuals at high risk of stroke.

Key words: Aspirin; Cerebrovascular Accident; Randomized controlled trial; Intervention studies; Naoan capsule

基金项目:上海市科委重大项目(03DZ19701)

作者单位:上海市脑血管病防治研究所(郭吉平、黄久仪、王桂清、曹奕丰);复旦大学神经病学研究所(洪震、丁玓);复旦大学附属中山医院神经内科(汪昕、范薇);复旦大学公共卫生学院(傅华、戴俊明)

通讯作者:王桂清

卒中危险因素治疗与控制的预防效果已经得到充分的肯定^[1]，但药物预防效果研究尚缺乏明确结果^[2]。“脑安胶囊”药理和药效学研究结果一致表明，该药具有扩血管、抗血小板聚集、保护缺血脑组织损伤、抑制内皮细胞凋亡、上调一氧化氮合酶表达等多靶位效应^[3-4]。前期的现场人群干预效果评价也提示，“脑安胶囊”应用于卒中高危人群预防具有良好的效果^[5-7]。为了进一步评价其干预效果，本研究对社区人群中筛选出的高危个体，以多中心随机对照试验比较“脑安胶囊”与阿司匹林的效果，为卒中一级预防药物的选择提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

为多中心随机、平行、非盲法对照试验。2004年—2006年3月，以整群抽样的方法，在上海市3个农村社区和1个城市社区（每个社区约5万人）中抽取年龄40岁的人群，分4个中心（上海市脑血管病防治研究所、复旦大学神经病学研究所、附属中山医院、公共卫生学院）各自完成。基线调查时筛选出在高血压病、心脏病、糖尿病病史、卒中家族史及肥胖等危险因素中至少有一项暴露的易患人群（约2万人），接受脑血管血流动力学指标（CVHI）检测，CVHI积分<75分的高危个体为干预对象。最终共4415例接受干预。

由统计学专家设计随机序列并决定分组，随机分配序列由不参加观察的流行病学专家保存。随机化的方法为：以村（居委会）为单位连续编号，从随机数字表中任意选择起始数，取两位随机数。规定随机数0~33的编入脑安胶囊组，34~66的编入50mg阿司匹林组，67~99的编入75mg阿司匹林组。结果评估由协作组中流行病学、统计学和神经病学专家组成的评估小组完成。3个干预组性别比例差异有统计学意义，主要是脑安胶囊组男性比

例较高，与阿司匹林75mg组比差异有统计学意义（ $\chi^2=8.26, P<0.01$ ）；脑安胶囊组年龄略大，与阿司匹林两个剂量组差异均有统计学意义（ $F=3.259, P=0.001$ ），但也仅相差平均1.29岁，实际临床意义不大。见表1、2。

1.2 干预措施

一般干预措施包括健康教育，指导高血压、心脏病、糖尿病等主要危险因素的治疗和控制；药物干预方案：脑安胶囊组口服脑安胶囊（国药准字Z31020420，上海祥鹤药业有限公司生产，脑安胶囊组方为川芎、当归、红花、人参、冰片等中药），服药剂量1~2粒/次，2次/d。阿司匹林两组口服阿司匹林（上海医药集团有限公司信谊制药总厂生产），每次分别为50mg和70mg，1次/d。平均干预16个月。

1.3 评估标准

自行设计基线调查表格，调查内容包括一般项目 and 卒中的常见危险因素；随访表调查内容为卒中发病时间、临床分型及诊断依据等。卒中诊断根据1995年全国第四届脑血管病学术会议制定标准，96%有头部CT或MR诊断结果。危险因素定义及CVHI积分方法见文献[8]，糖尿病诊断按照1999年WHO和国际糖尿病联盟（DF）的标准；高血压病诊断按照1999年WHO国际高血压学会（ISH）高血压防治指南标准；心脏病病史由患者提供，经区（县）级以上医院明确诊断；肥胖诊断标准为体重指数（BMI）≥28.0。CVHI积分计算根据各指标所赋予的权重，按偏离同年龄组正常人参考值的幅度进行扣分，正常人为100分，75分以下为卒中高危人群，分值越低，脑血管功能损害越严重。

1.4 随访标准

干预对象每年随访1次，随访内容为卒中的发病，主要结局观察指标为卒中的发病率。

表 1 各中心干预人数的分布及干预时间 [例 (%)]

单位	人数	脑安胶囊组	阿司匹林 50 mg组	阿司匹林 75 mg组	干预时间 (人年)
上海市脑血管病防治研究所	1613	540 (33.5)	532 (33.0)	541 (33.5)	3092
复旦大学神经病学研究所	598	202 (33.8)	199 (33.3)	197 (32.9)	648
复旦大学附属中山医院	1220	516 (42.3)	341 (28.0)	363 (29.8)	1322
复旦大学公共卫生学院	984	398 (40.5)	276 (28.1)	310 (31.5)	902
合计	4415	1656 (37.5)	1348 (30.5)	1411 (32.0)	5964

表 2 各干预组人群年龄、性别均衡性检验 [例 (%)]

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
脑安胶囊组	1656	598 (36.1)	1058 (63.9)	63 \pm 9
阿司匹林 50mg组	1348	446 (33.1)	902 (66.9)	62 \pm 9
阿司匹林 75 mg组	1411	440 (31.2) ^a	971 (68.8)	62 \pm 9
χ^2 值		8.481		
F值				3.259
P值		<0.05		<0.01

注:与脑安胶囊组比较, ^a $P < 0.01$

1.5 设计、实施、评估者

研究设计由神经内科专家协同流行病学专家完成;实施者均为经过流行病学培训的神经内科医师和经过统一培训的 CVH I检测技师;评估由神经内科、流行病学和统计学专业人员协作进行。设计、实施和评估者均有相关学科的专业背景知识,并经过统一的培训。

1.6 统计学分析

将调查、检测及随访资料建立 Fox visual 数据库,以双输入法输入数据,核对后备用。统计学分析采用全集 (ITT) 分析法,分析软件为 SPSS 14.0 统计软件,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料比较用方差分析,自身前后比较用配对 t 检验。

2 结果

2.1 基线危险因素暴露水平的比较

3组间除心脏病外,其他几种危险因素暴露率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01)。脑安胶囊组高血压病和卒中家族史暴露率较高 ($\chi^2 = 6.16$, $P < 0.05$; $\chi^2 = 14.41$, $P < 0.01$),阿司匹林 75mg组糖尿病和肥胖暴露率较高 ($\chi^2 = 12.9$, $P < 0.01$;

$\chi^2 = 6.88$, $P < 0.05$)。分性别比较,男性脑安胶囊组高血压 ($\chi^2 = 10.56$, $P < 0.01$)、阿司匹林 75mg组糖尿病暴露率较高 ($\chi^2 = 15.35$, $P < 0.01$);女性脑安胶囊组卒中家族史暴露率较高 ($\chi^2 = 15.63$, $P < 0.01$)。见表 3~5。

2.2 卒中发病率的比较

3组卒中发病率以脑安胶囊组最低,但总比较差异无统计学意义 ($P = 0.105$);以年龄、性别接近的脑安胶囊组和阿司匹林 50mg组比较,则差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.44$, $P = 0.035$),脑安胶囊组卒中发病率比阿司匹林 50、75mg组分别下降了 50.2%和 36.0%,见表 6。

表 6 三组卒中发病率的比较 ($1000^{-1} \cdot \text{人年}^{-1}$)

组别	例数	随访 人年	发病数	发病率
脑安胶囊组	1656	2178	14	6.43 ^a
阿司匹林 50 mg组	1348	1858	24	12.92
阿司匹林 75 mg组	1411	1928	20	10.37
χ^2 值				4.51
P值				0.105

注:与阿司匹林 50mg组比较, ^a $P = 0.035$

2.3 血压水平控制的比较

各组以村为单位,随机抽取约 1/3 的干预对象,对基线调查时和最后 1 次随访复查时的血压情况进行分析,抽样方法同研究对象的分组。结果显示,3个干预组复查时,收缩压和舒张压均有下降,均 $P < 0.01$,收缩压平均下降 9~13mm Hg,较基线时下降约 6%~8.6%,舒张压平均下降 2.5~5.5mm Hg,较基线时下降 2.8%~6% (表 7)。

表 7 1286例干预前后的血压变化 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压			t 值	舒张压			t 值
		基线	复查	复查-基线 ^a		基线	复查	复查-基线 ^a	
脑安胶囊组	418	153 \pm 18	143 \pm 15	9.7 \pm 0.8	11.50 ^b	91 \pm 9	86 \pm 8	5.40 \pm 0.48	11.19 ^b
阿司匹林 50 mg组	453	154 \pm 17	141 \pm 13	13.3 \pm 0.8	15.68 ^b	91 \pm 9	85 \pm 7	5.45 \pm 0.47	11.2 ^b
阿司匹林 75 mg组	415	148 \pm 19	139 \pm 13	9.0 \pm 1.9	4.74 ^b	89 \pm 11	87 \pm 7	2.53 \pm 0.23	11.21 ^b

注: a为差数均数 (\bar{d}) 标准误 ($S\bar{d}$); 配对 $t = \bar{d}/S\bar{d}$; ^b $P < 0.01$

2.4 依从性分析

以持续服药例数与干预组例数的比值计算服药率，以实服药量与需服药量的比值计算平均服药量，对 4415例干预对象中的 3195例服药依从性进行调查，调查比例占 72.4%，其中脑安胶囊组退出例数较少。3组持续服药率在 96.5% ~ 98.5%，平均服药量在 77% ~ 87%，其中脑安胶囊组服药率和平均服药量均较高，依从性较好。见表 8。

表 8 3195例服药率及平均服药量

组别	干预人数	调查人数	调查率 (%)	持续服药		平均服药量 ($\bar{x} \pm s$) %
				人数	率 (%)	
脑安胶囊组	1656	1140	68.8	1123	98.5	87 \pm 21
阿司匹林 50 mg组	1348	1007	74.7	972	96.5	82 \pm 25
阿司匹林 75 mg组	1411	1048	74.3	1019	97.2	77 \pm 27
合计	4415	3195	72.4	3114	97.5	...

注: ..为未计算

2.5 药物不良反应的分析

在干预过程中，3个中心观察了 2种干预药物所致的不良反应。结果显示，脑安胶囊组主要不良反应为轻微的胃肠道刺激症状和面红、头胀，发生率分别为 1.67%和 1.75%；阿司匹林主要不良反应为胃肠道刺激和颅外出血，发生率分别为 7.01%和 0.78%。

3 讨论

本研究所选择的研究对象为整群抽取的社区人群常住人口，其中 3个中心为农村社区，1个中心为城市社区，能够较好地代表上海地区农村和城市 40岁以上的社区人口；每个中心均按同等条件在社区自然人口中筛选高危个体，部分组别的年龄、性别、危险因素暴露率等虽然存在一定差异，但脑安胶囊组与阿司匹林 50mg组间差异无统计学意义，且均为自然人口中以同等条件筛选出的卒中高危个体，具有较好的可比性；研究设计采取了随机分组、平行对照试验，分组采用了以村或居委会为单位随机化的原则；在现场研究过程中，有明确的质量控制措施，具有良好的依从性。

卒中一级预防在卒中预防中具有重要地位，目前的干预措施主要包括 3个方面的内容，即改变有害的生活和行为习惯、治疗与控制可控的危险因素

及药物预防。在预防药物中，除用于治疗高血压病、心脏病、糖尿病、血脂异常等危险因素的药物外，抗血小板和抗凝药是目前效果较为肯定的药物，其中阿司匹林仍然是应用最为广泛的一线药物。系统评价结果显示，阿司匹林应用于缺血性卒中的二级预防的效果是肯定的，但在一级预防中，使卒中的发病率下降的幅度未超过 15%，且有增加颅内出血的风险^[9-10]。因此，阿司匹林是否应该在一级预防中普遍应用，目前仍存在分歧。研究和评价安全、有效的一级预防药物，是卒中预防的重要内容。

我国传统中药在卒中的防治中具有一定的优势，应用复方中药“脑安胶囊”在社区卒中高危人群的预防研究中进行了大样本人群的评价^[5-7]。研究结果提示，能够显著降低卒中的发病率。本研究结果也显示，“脑安胶囊”应用于卒中高危人群干预，其卒中发病率明显低于两个剂量的阿司匹林对照组，其中与 50mg组间的差异有统计学意义，提示“脑安胶囊”预防卒中的效果可能优于阿司匹林。3组干预对象的血压水平抽样监测显示，干预后收缩压和舒张压水平与干预前比较均明显下降，差异均有统计学意义，但不同干预组的收缩压和舒张压下降的幅度不完全一致。干预后血压水平下降可能与健康教育和指导危险因素的治疗与控制等一般干预措施有关。药物不良反应监测显示，脑安胶囊组部分受试者服药初期虽然存在轻微的胃肠道刺激症状、面红、头胀等，但发生率仅为 1.67%和 1.75%。阿司匹林则有较为明显的胃肠道刺激和颅外出血，发生率分别为 7.01%和 0.78%。相比之下，脑安胶囊的安全性优于阿司匹林组。

此外，本研究中未采取盲法观察，干预对象基线的危险因素暴露水平、服药的依从性与服药量等因素也可能对试验结果产生一定的影响。由于现场干预试验可行性的限制，未能采取双模拟、盲法观察，可能对结果产生一定影响。但卒中急性发病往往具有非常典型的临床症状与体征，且 96%的受试者被 CT或 MRI所证实。因此，以卒中发病为主要观察指标时，非盲法观察对试验结果产生的影响较小。3组干预对象的危险因素暴露水平有所不同，脑安胶囊组的高血压病和卒中家族史的暴露率最高，糖尿病和肥胖暴露率，阿司匹林 75mg组最高，脑安胶囊组居中。整体的暴露水平脑安胶囊组最高，其次为阿司匹林 75、50mg组。这种暴露水平的差异可能会降低试验组与对照组间的差异，不

影响研究的结论。此外，持续服药率和平均服药量分析结果显示，脑安胶囊的依从性最高，但这种差异可能在一定程度上扩大试验组与对照组的差异。

总之，本研究对脑安胶囊和阿司匹林预防卒中的效果进行了随机对照干预试验，虽然存在非双盲观察、年龄与性别的某些不均衡现象、危险因素暴露率、高血压病控制率、药物的依从性等因素的组间差异，可能对研究结果产生一定的影响，但其影响的程度相对较小，且不同的因素间为双向的影响。因此，研究结果已经基本能够证实脑安胶囊的干预效果优于阿司匹林。不同剂量阿司匹林组的干预效果尚需进一步深入研究。

参考文献

[1] Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association [J]. Stroke, 2001, 32: 280-299.

[2] O'Rourke F, Dean N, Akhtar N, et al Current and future concepts in stroke prevention [J]. CMAJ, 2004, 170: 1123-1133.

[3] 付四海, 范柳, 张旭静, 等. 脑安胶囊改善急性脑梗死大鼠行为及抑制海马神经元 NMDA 诱发电流增大的保护作用 [J]. 中国药理与临床, 2004, 20: 23-25.

[4] 张旭静, 范柳, 王素春, 等. 脑安胶囊的不同制剂对大鼠血小板聚集的影响 [J]. 医药导报, 2003, 22: 77-79.

[5] 王桂清, 黄久仪, 沈凤英, 等. 上海市南汇区 18 27 例脑卒中高危人群重点预防效果评价. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 335-338.

[6] 王慧娟, 滕武, 刘凯, 等. 上海炼油厂脑卒中 9 年监测和干预效果 [J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23 (增刊): 152-155.

[7] 王桂清, 郭佐, 王耀山, 等. 中国卒中高危人群干预试验效果 [J]. 中华国际医学杂志, 2003, 3: 22-24.

[8] 黄久仪, 王桂清, 沈凤英, 等. 脑血管血液动力学积分与脑卒中风险的队列研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 89-93.

[9] Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses [J]. Arch Neurol, 2000, 57: 326-332.

[10] Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. BMJ, 2002, 324: 71-86.

(收稿日期: 2007-01-16)

(本文编辑: 张学锋)

读者 · 作者 · 编者

2007年本刊可以直接使用的常用缩略语

自 2007年起，本刊对一些常用的词汇将允许直接使用其缩略语，即第 1 次出现时可不标注中文全称及英文全称，见下表。

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
ACA	大脑前动脉	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	PCoA	后交通动脉
ACoA	前交通动脉	HE	苏木素 伊红	PET	正电子发射断层显像术
CO	一氧化碳	ICA	颈内动脉	SAH	蛛网膜下腔出血
CO ₂	二氧化碳	L	白细胞介素	SPECT	单光子发射断层显像术
CSF	脑脊液	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TC	总胆固醇
CTA	CT血管成像	MCA	大脑中动脉	TD	经颅多普勒超声
DSA	数字减影血管造影	MMP	基质金属蛋白酶	TG	三酰甘油
DWI	弥散加权成像	MRA	磁共振血管成像	TA	短暂性脑缺血发作
ECA	颈外动脉	MRI	磁共振成像	WHO	世界卫生组织
GCS	格拉斯哥昏迷评分	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中量表		
GOS	格拉斯哥预后评分	NO	一氧化氮		