

大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死的Meta分析

吴晓军, 李文华* (西藏民族大学医学部, 陕西咸阳 712082)

摘要: **目的** 系统评价大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死的疗效和安全性。**方法** 通过检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库, 收集有关大株红景天注射液联合西药或其他中成药注射液治疗急性脑梗死的随机对照研究文献, 将符合纳入标准的21篇文献共2 102例作为研究对象, 选择临床疗效和神经系统缺损评分(NIHSS)作为效应指标, 采用RevMan 5.3软件进行统计学分析。**结果** 与对照组比较, 联合用药组2周有效率($OR=3.64$, $P<0.01$)、显效率($OR=2.52$, $P<0.01$)明显提高, 而NIHSS降低($OR=-5.22$, $P<0.01$)。未见明显不良反应。**结论** 大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死有一定疗效且相对安全, 但尚需严格、高质量的临床试验进一步证实。

关键词: 大株红景天注射液; 急性脑梗死; Meta分析

中图分类号: R 743.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)02-0117-08

Meta-analysis of Sofren injection combined with other medicines in acute cerebral infarction

WU Xiao-jun, LI Wen-hua* (Department of Medicine, University of Tibetan Nationalities, Xianyang 712082, China)

Abstract: **Objective** To systemically review the clinical efficacy and safety of Sofren injection combined with other medicines in acute cerebral infarction (ACI). **Methods** The randomized controlled studies on Sofren injection combined with Western medicine and other Chinese medicine injections for ACI were collected using CNKI, VIP, Wanfang, and China biomedical literature databases. Twenty-one literatures including 2102 cases accorded with inclusion criteria were analyzed by RevMan 5.3 software, and clinical efficacy and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were served as effective indicators. **Results** Compared with control group, 2-week effective ($OR=3.64$, $P<0.01$) and improvement rates ($OR=2.52$, $P<0.01$) were increased, while NIHSS was decreased ($OR=-5.22$, $P<0.01$) in drug combination group. There were no severe adverse reactions. **Conclusion** Sofren injection combined with other medicines is effective and safe for ACI, but requires rigorous, high-quality clinical trials to be further confirmed.

Key words: Sofren injection; acute cerebral infarction; Meta analysis

急性脑梗死是导致人类致死和致残的主要疾病之一。近几年研究发现, 导致急性脑梗死发生的最主要原因是动脉粥样硬化和血栓的形成。脑梗死发生的关键是椎管狭窄、原位血栓形成或血栓性闭塞后引起后循环动脉局部缺血的一种临床综合征^[1]。目前针对脑梗死的治疗主要从改善血液的流变性、抗血小板聚集和改善血液的黏滞度、降低血脂等方面入手, 常用药主要有依达拉奉、奥扎格雷、长春西汀等。由于西药有复发率高、副作用多等缺点, 因此寻求一种较好的抗动脉粥样硬化的疗法成为了临床中治疗脑梗死的重点。近年来由于中医中药受到很大关注, 在治疗动脉粥样硬化方面取得了一定

的疗效, 应用中药抗动脉粥样硬化成为了目前研究的热点。近年来发现临床上很多关于大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死的诸多报道, 且取得了较为满意的成果, 但对于大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死疗效的系统性评价却少见。本文选择了大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死的相关文献进行系统评价, 旨为大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死临床疗效和安全性研究提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献筛选标准

基金项目: 西藏科技厅自然科学基金重点项目[No.XZ2017ZRG-67(Z)], 2017国家自然科学基金资助项目(No.81760332)

收稿日期: 2018-01-02; **修订日期:** 2018-03-07

作者简介: 吴晓军(1991-), 男, 在读硕士研究生, E-mail:wuxiaojun19910628@163.com。

通信作者: 李文华, 女, 教授, E-mail: xzmylwh@163.com。

入选标准：(1)急性脑梗死患者作为研究对象，诊断标准参考文献^[2]；(2)方法使用病例对照研究；(3)患者分别使用红景天注射液联合其他药物作为观察组和单独使用其他药物作为对照组，临床疗效作为观测指标。排除标准：(1)未设置对照组的文献；(2)文献重复发表；(3)排除非急性脑梗死的患者；(4)动物实验排除；(5)不能提供有效数据进行分析的文献；(6)试验目的不符合本文研究目的的文献。

1.2 资料检索

检索中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献(CBM)数据库、Pubmed外文数据库，搜集1990-2017年国内外关于大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死的随机对照临床试验。中文检索词为红景天注射液、脑梗死、随机。英文检索词为 Sofren injection、

acute cerebral infarction、randomized，具体情况见图1。

1.3 文献质量评估

根据Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估方法，由2名研究者独立对纳入的随机对照实验进行评估，评估的方法学与领域如下：(1)对参与者实施盲法；(2)随机分配方案的产生；(3)隐蔽分组；(4)对收集资料和分析结果实施盲法；(5)结果数据不完整；(6)选择性结果报告；(7)其他的偏倚产生原因。对每项研究按以下标准进行质量评价：全部满足上述标准者为“A级”，部分满足上述标准者为“B级”，几乎全不满足上述标准者为“C级”。根据上述标准和方法纳入的研究由2名研究者独立进行判断。通过讨论解决，达成一致意见，纳入本研究中的19篇文献为B级，2篇文献为C级。详见图1、2。

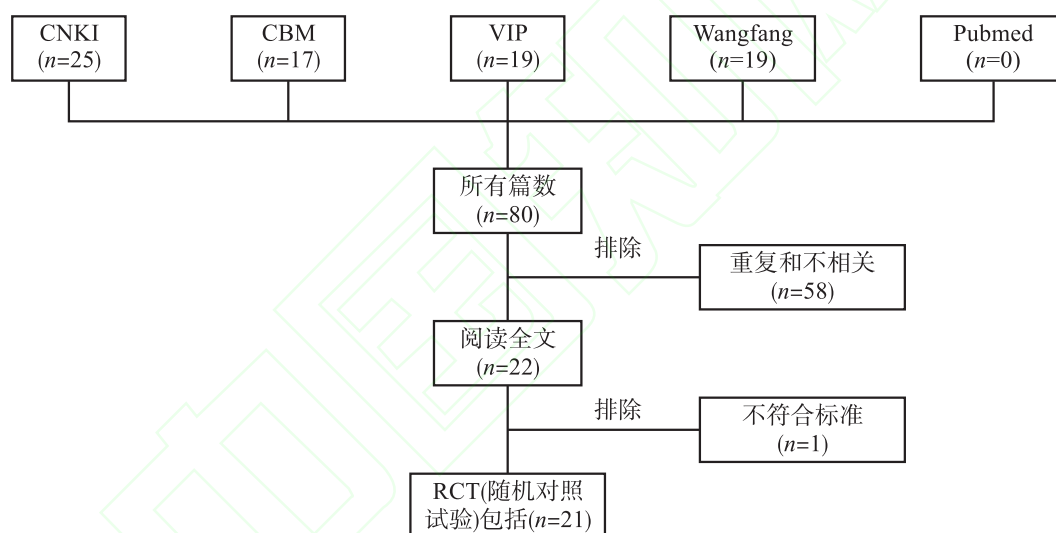


图1 文献检索流程图

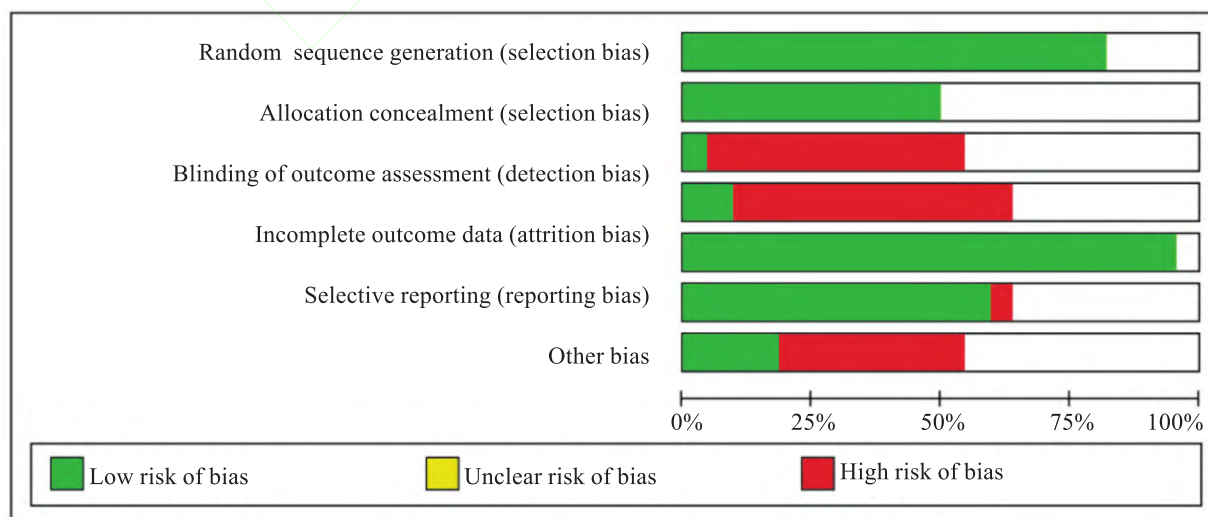


图2 偏倚风险比例图(作者对各偏倚风险所占比例的判断)

1.4 统计学处理

统计学处理采用专用软件 RevMan (Review Manager)5.3进行, 合并统计量采用计数资料的优势比(OR), 计算其95%可信区间(CI), 并作森林图(Forest plots), 即优势比图^[3]。对纳入的研究采用异质性检验^[4], 分析选择固定效应模型; 当异质性有显著性差异时, 分析选择随机效应模型进行。通过漏斗图的对称程度判断发表性偏倚的大小^[5-6], 最后

对研究结果进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究的描述

共检出相关文献80篇, 阅读摘要和原文, 经逐一筛选、评价, 最终21篇文献符合纳入标准。文献的基本情况见表1。

2.2 纳入研究资料情况与方法学质量评价

表1 纳入研究文献的基本情况

作者	例数(T/C)	疗程/周	治疗组用药	对照组用药	监测指标
刘淑君等 ^[7]	32/32	2	大株红景天注射液+阿魏酸钠氯化钠注射液	阿魏酸钠氯化钠注射液	临床疗效
冯可样等 ^[8]	40/40	2	大株红景天注射液+刺五加注射液	刺五加注射液	临床疗效、NIHSS
卜丽霞等 ^[9]	71/63	2	大株红景天注射液+丁苯酞氯化钠注射液	常规治疗	临床疗效、NIHSS
周 静等 ^[10]	41/41	2	大株红景天注射液+丹参酮IIA磺酸钠注射液	常规治疗	临床疗效、NIHSS
夏 柳录 ^[11]	75/74	4	大株红景天注射液+依达拉奉	依达拉奉	临床疗效、NIHSS
宋瑛世等 ^[12]	100/101	2	红景天注射液+常规治疗	常规治疗	临床疗效
崔 涵等 ^[13]	68/67	4	大株红景天注射液+波立维	波立维	临床疗效
曹 兵等 ^[14]	30/30	2	大株红景天注射液+胞二磷胆碱注射液+长春西汀	胞二磷胆碱注射液	临床疗效
曹 兵等 ^[15]	30/30	2	大株红景天注射液+常规治疗	常规治疗	临床疗效
杨建生 ^[16]	48/48	2	大株红景天注射液+依达拉奉	依达拉奉注射液	临床疗效、NIHSS
梅海霞等 ^[17]	60/60	8	大株红景天注射液+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	临床疗效、NIHSS
沙洛林 ^[18]	80/80	2	大株红景天注射液+依达拉奉	依达拉奉	临床疗效
王久敏 ^[19]	54/51	2	大株红景天注射液+依达拉奉	依达拉奉	临床疗效、NIHSS
王冀伟等 ^[20]	15/15	2	大株红景天注射液+依达拉奉	依达拉奉	临床疗效
胡楚璇等 ^[21]	78/87	2	大株红景天注射液+丹参注射液	丹参注射液	临床疗效
费薛东 ^[22]	15/15	2	大株红景天注射液+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	临床疗效、NIHSS
邓 华 ^[23]	45/45	4	大株红景天注射液+依达拉奉	依达拉奉	临床疗效、NIHSS
郑 俊等 ^[24]	55/55	2	大株红景天注射液+依达拉奉+醒脑静	依达拉奉+醒脑静	临床疗效
陈 炼等 ^[25]	64/67	2	大株红景天注射液+奥扎格雷钠+三磷酸胞苷二钠	奥扎格雷钠+三磷酸胞苷二钠	临床疗效、NIHSS
陈 述等 ^[26]	20/20	2	红景天注射液+奥扎格雷钠+小牛血去蛋白提取物注射液	奥扎格雷钠+小牛血去蛋白提取物注射液	临床疗效
高美琳 ^[27]	30/30	2	大株红景天注射液+阿司匹林	复方丹参注射液	临床疗效

T: 实验组; C: 对照组; NIHSS: 神经系统缺损评分

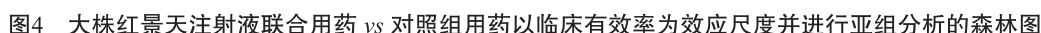
纳入的21篇文献设计类型均为随机对照试验(RCT), 所纳入的17项研究中均提及随机, 仅宋瑛世等^[12]、曹兵等^[14]、邓华^[23]提及使用随机数字表法进行分组, 杨建生^[16]根据治疗方法的不同进行分组, 其余均未描述具体随机方法。21项研究的结果数据均完整, 全部研究均未提及对资料和分析人员实行盲法。

2.3 合并分析

2.3.1 对总体有效率进行亚组分析 我们通过给药的种类即中药类注射液、西药类注射液、常规治疗分成了3个亚组, 结果显示, 总体有效率 χ^2 值为9.81, 自由度为20, $P=0.97>0.05$, 总体OR=3.64, 95% CI 为(2.89, 4.59), 整体效果检验 $Z=10.96$, $P<0.01$, 表明红景天注射液结合中药注射液和其他西

图3 偏倚风险汇总图(作者对所纳研究偏倚风险的判断)

药注射液和其他西药类注射液治疗急性脑梗死更有效，漏斗图见图5。



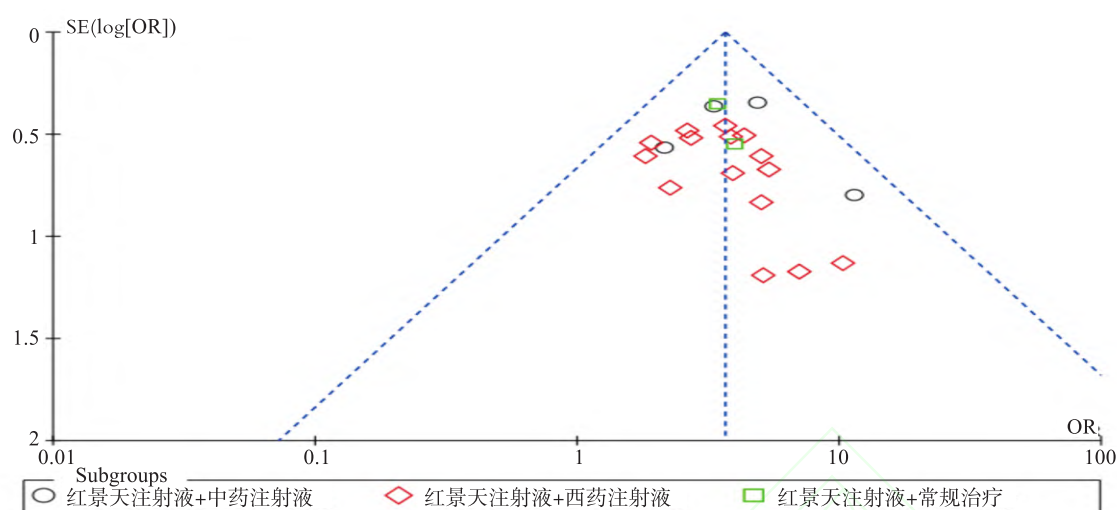


图5 大株红景天注射液联合用药 vs 对照组用药以临床有效率效应尺度并进行亚组分析的漏斗图

2.3.1.1 红景天注射液+中药类注射液 vs 中药类注射液 在这个亚组中有4项研究,该亚组中 $\chi^2=3.55$, $df=3$, $P=0.31$, $P>0.10$,表明固定效应模型分析适合该4项研究,见图4。从图4中可知,4篇文献的合并OR=4.08,95% CI (2.66, 6.26),CI上下限均>1,整体效果检验 $Z=6.43(P<0.01)$,表明红景天注射液与其他中药类注射液结合治疗急性脑梗死与单独使用其他中药相比效果更明显。

2.3.1.2 红景天注射液+西药类注射液 vs 西药类注射液 在这个亚组中有15项研究,该亚组中 $\chi^2=5.89$, $df=14$, $P=0.97$, $P>0.10$,表明固定效应模型分析适合该15项研究,见图4。从图4中可知,15篇文献的合并OR=3.46,95% CI (2.54, 4.72),CI上下限均>1,整体效果检验 $Z=7.83(P<0.01)$,表明红景天注射液与其他西药类注射液结合治疗急性脑梗死与单独使用其他西药相比更有效。

2.3.1.3 红景天注射液+常规治疗 vs 常规治疗 在这个亚组中有2项研究,该亚组中 $\chi^2=0.06$, $df=1$, $P=0.80$, $P>0.10$,表明固定效应模型分析适合该2项研究,见图4。从图4中可知,2篇文献的合并OR=3.56,95% CI (1.99, 6.39),CI上下限均>1,整体效果检验 $Z=4.26(P<0.01)$,表明红景天注射液与常规治疗结合治疗急性脑梗死与单独使用常规治疗相比更有效。

2.3.2 对显效率进行亚组分析 我们通过给药的种类即中药类注射液、西药类注射液、常规治疗分成了3个亚组,结果显示,显效率 χ^2 值为8.86,自由度为19, $P=0.98>0.05$,总体OR=2.52,95% CI为(2.08, 3.06),整体效果检验 $Z=9.36$, $P<0.01$,表明红景天注射液结合中药注射液和其他西药类注射液

治疗急性脑梗死较单纯使用西药和中药注射液相比有显著差异。图6显示,OR的95% CI横线落在无效竖线右侧,故认为红景天注射液结合中药注射液和其他西药类注射液治疗急性脑梗死更有效,漏斗图见图7。

2.3.2.1 红景天注射液+中药类注射液 vs 中药类注射液 在这个亚组中有4项研究,该亚组中 $\chi^2=1.56$, $df=3$, $P=0.67$, $P>0.10$,表明固定效应模型分析适合该4项研究,见图6。从图6中可知,4篇文献的合并OR=2.73,95% CI (1.86, 4.01),CI上下限均>1,整体效果检验 $Z=5.11(P<0.01)$,表明红景天注射液与其他中药类注射液结合治疗急性脑梗死与单独使用其他中药相比效果更明显。

2.3.2.2 红景天注射液+西药类注射液 vs 西药类注射液 在这个亚组中有14项研究,该亚组中 $\chi^2=6.58$, $df=13$, $P=0.92$, $P>0.10$,表明固定效应模型分析适合该14项研究,见图6。从图6中可知,14篇文献的合并OR=2.40,95% CI (1.91, 3.03),CI上下限均>1,整体效果检验 $Z=7.39(P<0.01)$,表明红景天注射液与其他西药类注射液结合治疗急性脑梗死与单独使用其他西药相比更有效。

2.3.2.3 红景天注射液+常规治疗 vs 常规治疗 在这个亚组中有2项研究,该亚组中 $\chi^2=0.12$, $df=1$, $P=0.73$, $P>0.10$,表明固定效应模型分析适合该2项研究,见图6。从图6中可知,2篇文献的合并OR=3.16,95% CI (1.37, 7.30),CI上下限均>1,整体效果检验 $Z=2.70(P=0.007)$,表明红景天注射液与常规治疗结合治疗急性脑梗死与单独使用常规治疗相比更有效。

2.3.3 神经系统缺损评分(NIHSS)的Meta分析 以

NIHSS为效应尺度进行异质性检验时, $\chi^2=260.62$, $df=10$, $MD=-5.22$, 95% CI (-7.10, -3.34), CI 上下限均 <0 , 整体效果检验 $Z=5.45(P<0.01)$, 表明大株红景天注射液联合其他西药和中成药可以明显降低

急性脑梗死的神经系统缺损评分, 与临床有效率和显效率得出的结果一致, 更充分说明大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死的明显疗效, 森林图见图8。

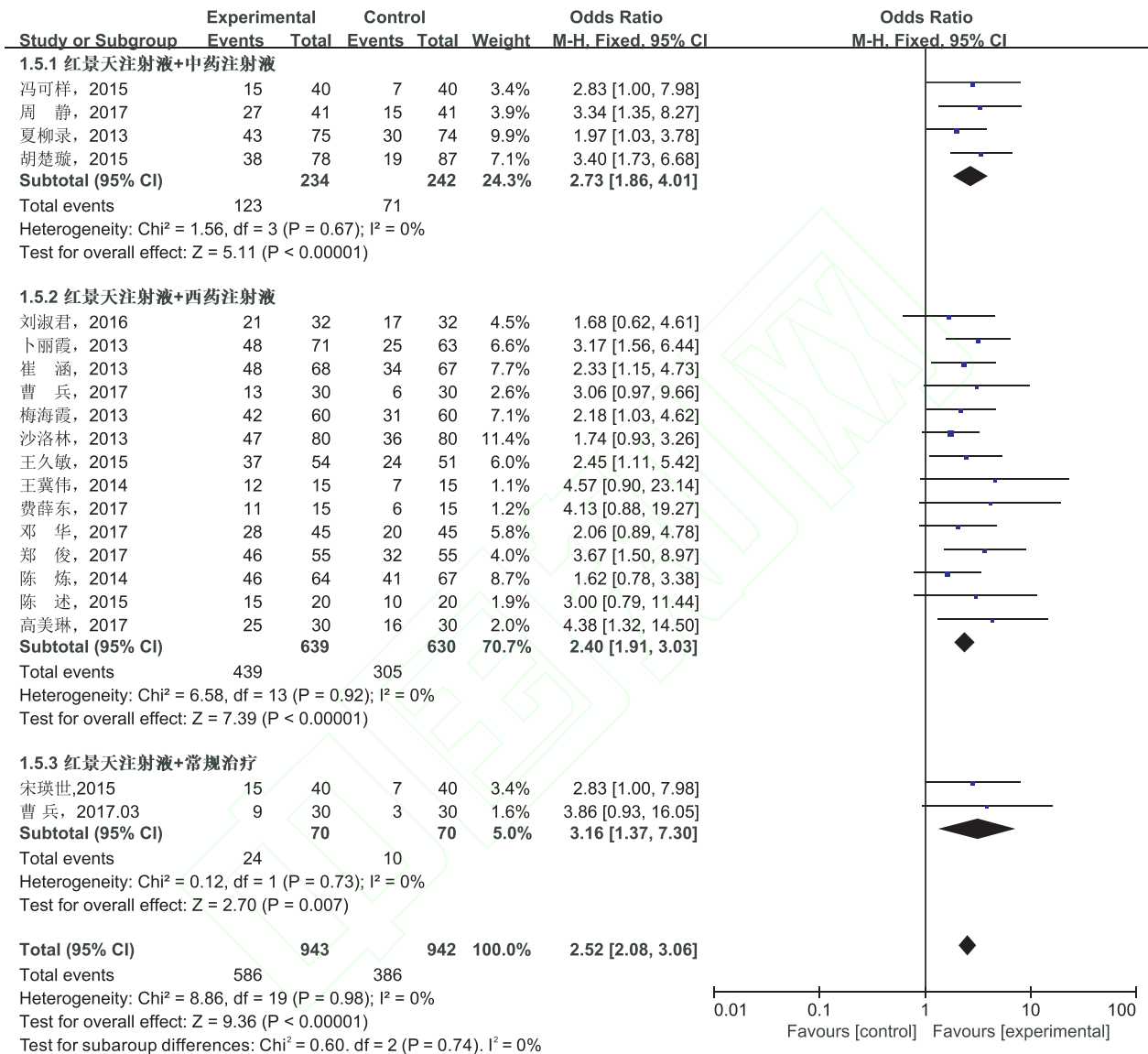


图6 大株红景天注射液联合用药 vs 对照组用药以临床显效率为效应尺度并进行亚组分析的森林图

2.4 不良反应

纳入研究的21篇文献, 仅夏柳录^[11]、崔涵等^[13]、曹兵等^[14]、梅海霞等^[17]、王冀伟等^[20]、胡楚璇等^[21]、费薛东^[22]、郑俊等^[24]、高美琳^[27]提及在两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能、尿常规、心电图等均无明显变化和不良反应, 其余文献未提及。

3 讨论

3.1 安全性和有效性

急性脑梗死是一种发病率致残率较高的疾病,

不仅给患者带来巨大的痛苦, 同时也给社会和家庭带来沉重的经济负担。脑梗死的发病过程涉及到多种发病机制的参与, 之前的研究认为颈动脉粥样硬化是脑梗死发病的病理生理基础^[1], 进而导致血管闭塞的一个急性发病过程。急性脑梗死发生后, 自由基增加会导致脑损伤进一步加重。因此减轻自由基导致的连锁损害、抑制脂质过氧化反应、减轻脑内花生四烯酸引起的脑水肿成为治疗的关键^[17]。红景天中主要的药理活性成分是红景天甙、红景天素、酪醇、多糖、红景天苷、红景天芬等, 具有提

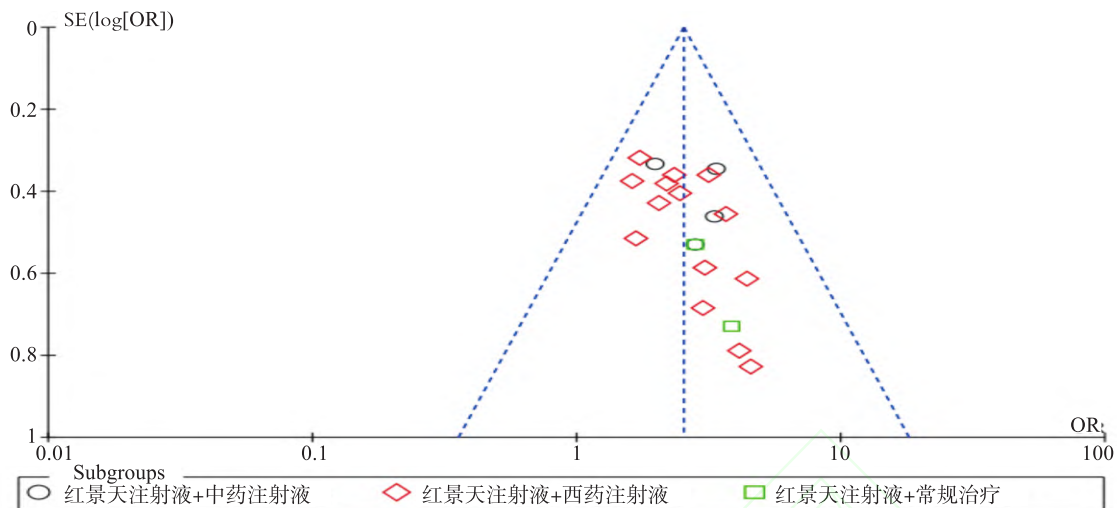


图7 大株红景天注射液联合用药 vs 对照组用药以临床显效率为效应尺度并进行亚组分析的漏斗图

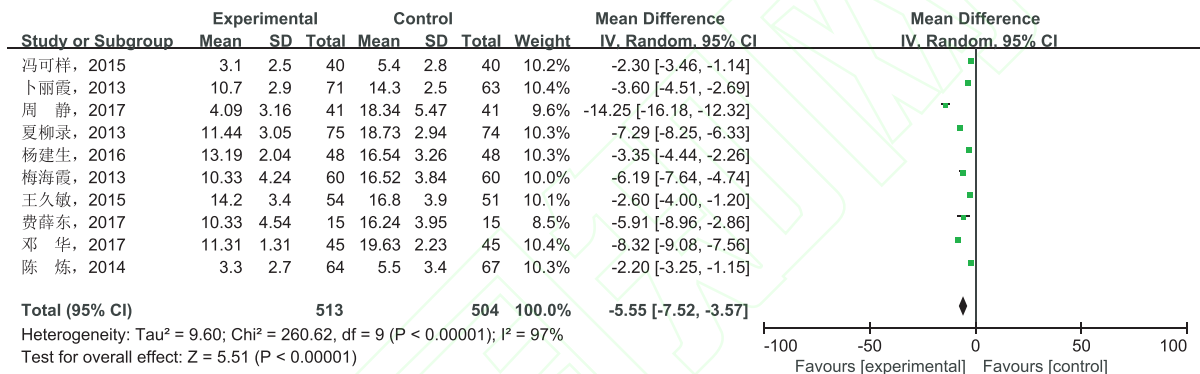


图8 大株红景天注射液联合用药 vs 对照组用药以NIHSS为效应尺度的漏斗图

高超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低体内自由基对细胞的氧化损害,改善心脑血管系统功能等多方面的药理作用^[15]。大株红景天注射液是一种中药注射液,其药理作用有抗缺氧、抗氧化衰老、抗疲劳、抗辐射、抗肿瘤、抗病毒等,并对心血管系统、神经系统和免疫系统有着较好的作用。很多临床报道了大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死取得了满意的效果,但对于其治疗效果的安全性和有效性尚无一致性的结论,通过本系统评价初步得出大株红景天注射液联合用药治疗急性脑梗死与对照组用药相比有明显差异,疗效显著且安全性较高,提示临床联合使用大株红景天注射液临床疗效更好,希望本评价可以为急性脑梗死的临床用药中提供一定参考。

3.2 系统评价的局限性

虽然经Meta分析初步表明,大株红景天注射液联合用药对急性脑梗死症状疗效与对照组相比安全有效,但需要指出的是Meta分析本身也有一定的局限性,不能取代大规模、多中心的RCT。随着新的研究资料的不断收集和充实,其疗效作用结果应不

断更新。为了使研究结果能更好地指导临床实践,还需要来自严格设计的、大样本的双盲 RCT 的直接证据支持,以确定该药物在治疗时的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 陈泽鑫. 阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗后循环脑梗死的效果观察[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(4): 391-393.
- [2] 赵建国, 高长玉, 项宝玉, 等. 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(10): 948-949.
- [3] 陈长生, 徐勇勇. 如何进行Meta分析[J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37(2): 138.
- [4] 倪宗赞. 医学统计学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2003: 241.
- [5] 德英, 洪旗, 刘关键, 等. Meta 分析中发表性偏倚的识别与处理[J]. 中国循证医学杂志, 2003, 3(1): 45.
- [6] 周旭毓, 方积乾. Meta分析的常见偏倚[J]. 循证医学, 2002, 2(4): 216.
- [7] 刘淑君, 韩艳华, 董洁. 阿魏酸钠氯化钠注射液联用大株红

- 景天注射液治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(10): 694-695.
- [8] 冯可样, 付斌, 李雁萍. 大株红景天治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(14): 1887-1888.
- [9] 卜丽霞, 郭学英, 王保爱, 等. 大株红景天联合丁苯酞治疗急性脑梗死临床疗效及血清hsCRP和MMP-9水平变化[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2013, 42(11): 1268-1270.
- [10] 周静, 张保朝, 温昌明. 大株红景天联合丹参酮ⅡA磺酸钠注射液治疗脑梗死患者的疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1202-1204.
- [11] 夏柳录. 大株红景天联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(3): 7-9.
- [12] 宋瑛世, 李艳娇, 赵健琦, 等. 红景天注射液对急性脑梗死患者糖脂代谢影响的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(5): 53-55.
- [13] 崔涵, 马勇, 韩海生, 等. 大株红景天注射液联合波立维治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(15): 2936-2939.
- [14] 曹兵, 丁奇, 刘熙鹏, 等. 大株红景天注射液联合长春西汀注射液治疗急性大面积脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4527-4529.
- [15] 曹兵, 丁奇, 刘熙鹏, 等. 大株红景天注射液治疗大面积脑梗死的临床研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 79-82.
- [16] 杨建生. 大株红景天注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中外医疗, 2016, 35(22): 126-128.
- [17] 梅海霞, 王朝森, 蔡天进. 大株红景天注射液联合奥扎格雷治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(3): 484-485.
- [18] 沙洛林. 大株红景天联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(1): 43-44.
- [19] 王久敏. 大株红景天联合依达拉奉治疗急性脑梗死54例[J]. 中国药业, 2015, 24(4): 73-74.
- [20] 王冀伟, 袁宇, 杨坤, 等. 大株红景天联合依达拉奉治疗外伤后脑梗死的疗效观察[J]. 现代医学, 2014, 42(8): 849-852.
- [21] 胡楚璇, 向林, 陈红兰. 大株红景天注射液对急性脑梗死患者的临床疗效观察[J]. 今日药学, 2015, 25(1): 40-43.
- [22] 费薛东. 大株红景天注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(12): 1387-1388.
- [23] 邓华. 大株红景天联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国社区医师, 2017, 33(5): 80-81.
- [24] 郑俊, 罗福昌. 三联药物方案对急性大面积脑梗死患者GCS评分、血红蛋白水平及不良反应的影响[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(5): 733-736.
- [25] 陈炼, 张本恕, 陈蕾. 大株红景天注射液对急性脑梗死患者血清SOD、CAT、GSH-Px的影响[J]. 中医药导报, 2014, 20(7): 39-41.
- [26] 陈述, 王宗社. 红景天注射液辅助治疗对急性脑梗死患者血糖、血脂及临床疗效的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(11): 158-160.
- [27] 高美琳. 大株红景天注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及对内皮素的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(22): 2901-2902.

版 权 声 明

为适应我国信息化建设, 扩大本刊及作者知识信息交流渠道, 本刊编辑部已将《广东医科大学学报》的文献数据在中国知网、万方数据-数字化期刊群、中教数据库等以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播, 其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(在收取发表费时折扣), 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我编辑部上述声明。

本刊编辑部