

大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死的 Meta 分析

陈世春, 谢保城, 田 浩, 鲁澄宇*
(广东医科大学, 广东 东莞 523808)

摘要: **目的** 对大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死进行 Meta 分析。**方法** 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据 (CBM)、万方、PubMed、EMBase、ClinicalTrials、Cochrane 图书馆, 收集大株红景天注射液联合西医常规疗法治疗急性脑梗死的临床随机对照试验, 检索时限为建库起至 2018 年 2 月。然后, 对纳入的文献进行资料提取, 并按照 Cochrane 系统评价员手册进行质量评价, 通过 Revman 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 篇随机对照试验, 1 069 例患者。试验组 (大株红景天注射液联合西医常规疗法) 治疗急性脑梗死的总有效率 [$OR=3.08, 95\% CI (2.22, 4.26), P<0.000\ 01$] 显著优于对照组 (单用西医常规疗法); 在神经功能损伤评分方面, 试验组患者改善程度 [$SMD=-1.36, 95\% CI (-2.47, -0.26), P=0.02$] 显著高于对照组; 在血清 hs-CRP 水平方面, 试验组与对照组比较具有显著性差异 [$MD=-2.57, 95\% CI (-3.10, -2.0), P<0.000\ 01$]。**结论** 大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死时能显著提高临床疗效, 同时有助于恢复患者神经功能损伤。

关键词: 大株红景天注射液; 急性脑梗死; Meta 分析

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)09-1943-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.010

Meta-analysis of Sofren Injection, an adjunctive treatment for acute cerebral infarction

CHEN Shi-chun, XIE Bao-cheng, TIAN Hao, LU Cheng-yu*

(Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

KEY WORDS: Sofren Injection; acute cerebral infarction; Meta-analysis

急性脑梗死又称为急性缺血性脑卒中, 为常见的脑血管疾病之一, 是由于脑内血液循环障碍导致局部脑组织出现缺血、缺氧、软化、坏死等状况, 从而引起相应神经组织损伤, 但其发病机制较复杂, 诸多因素 (如动脉粥样硬化性狭窄、血栓形成、栓塞等) 都可能使该疾病发生^[1]。在国内, 脑梗死复发率、致残率、致死率持续上升, 同时伴随有不同程度的并发症, 严重地危害了人类身心健康, 给家庭与社会带来沉重的经济负担^[2], 而且随着年龄增长其死亡率会不断升高^[3]。如今, 全球人口老龄化以前所未有的速度在增长, 影响着社会医疗保健等方面, 故急性脑梗死的预防、治疗、康复已成为研究热点。

目前, 临床上治疗急性脑梗死的西药常规方

法为调血脂、抗凝、神经保护、抗血小板、控制血压、血糖、或外科手术、康复训练等, 近年来大量研究表明, 中医药合理介入相关治疗具有良好的临床疗效。大株红景天为景天科红景天属多年生草本植物, 其化学成分主要为酪醇及其苷类、黄酮苷、萜类等, 具有活血化瘀、抗氧化、抗辐射、抗炎、调节神经系统等功效^[4]。本研究采用 Meta 分析系统评价大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死, 以及它对患者神经功能、临床疗效、副作用的影响, 为临床合理用药及辅助用药管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 研究类型, 随机对照试

收稿日期: 2018-05-06

作者简介: 陈世春 (1992—), 女, 硕士生, 从事药物代谢动力学研究。Tel: 15296004243, E-mail: 477912514@qq.com

* 通信作者: 鲁澄宇 (1967—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事药物代谢动力学研究。Tel: 15916829616, E-mail: gdmclu@qq.com

验和半随机对照试验；（2）语种，中文或英文；（3）研究对象，符合中华医学会制订的《中国缺血性脑卒中诊治指南》（2010版）诊断标准^[5]，或符合第四届全国脑血管病学术会制订的《各类脑血管病诊断要点》诊断标准^[6]的患者，年龄与性别不限；（4）干预措施，对照组给予西医常规疗法治疗，试验组在对照组基础上给予大株红景天注射液；（5）结局指标，总有效率、神经功能损伤评分（NIHSS）、血清超敏C反应蛋白（hs-CRP）。

1.1.2 排除标准 （1）无法提取数据或重复发表者；（2）动物实验或基础研究；（3）非随机对照试验、临床设计不严谨者；（4）诊断、疗效判定标准不规范者。

1.2 文献检索 检索中国期刊全文数据库（CNKI）、中国生物医学文献数据（CBM）、万方、PubMed、EMBase、ClinicalTrials、Cochrane 图书馆，检索时限为各数据库建库起至2018年2月，英文检索词为“Sofren injection”“acute cerebral infarction”“ACI”“RCT”，中文检索词为“大株红景天”“急性脑梗死”“随机对照试验”。

1.3 资料提取和质量评价 对纳入文献进行筛选时，由2位评价者阅读其题目与摘要，按照共同讨论制定的纳入与排除标准，在提取文献信息的同时进行交叉讨论核对，若出现争议或意见不一时，参考第3位评价者的意见，试验数据包括作者、发表年份、样本量、性别、年龄、临床分期、干预措施、结局指标等内容。然后，采用Cochrane系统评价员推荐的“偏倚风险评估”对纳入文献进行质量评价，主要包括7个方面的内容，包括随机序列产生、分配隐藏、受试者和研究者盲法、研究结局的盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告偏倚、其他偏倚，并对其分别作出判断（低风险、未知风险、高风险）。

1.4 统计学方法 应用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3统计软件进行Meta分析，对纳入文献的异质性检验采用 I^2 检验，二分类变量资料以比值比（OR）表示，连续型变量资料以均数差（MD）或标准化均数差（SMD）表示，所有效应均以95%可信区间（CI）表示，当 $P>0.1$ 、 $I^2\leq 50\%$ 时，表明各研究结果间异质性小，采用固定效应模型分析，反之则采用随机效应模型分析。然后，采用森林图、漏斗图、Stata12.0软件的Egger检验对纳入研究的潜在性发表偏倚进行分析，如其结局指标异质性过大时，应对异质性来源进行探讨

或分亚组；若异质性源于低质量研究时，则对其结局指标的稳定性和可靠性进行敏感性分析；对于数据来源未知的研究，可用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索及纳入研究基本信息 初步检索得到66篇文献，剔除重复文献后得到32篇。然后，按照纳入与排除标准筛选，通过阅读临床试验的题目和摘要，排除出血性脑卒中、急性大面积脑梗死、术后脑梗死、题目与内容不相符、动物或细胞实验、综述文献14篇，得到18篇。查阅全文后，再剔除结局指标不符合病例文献4篇、非随机对照试验文献2篇。最终，纳入12篇随机对照试验文献^[7-18]，均为中文文献。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

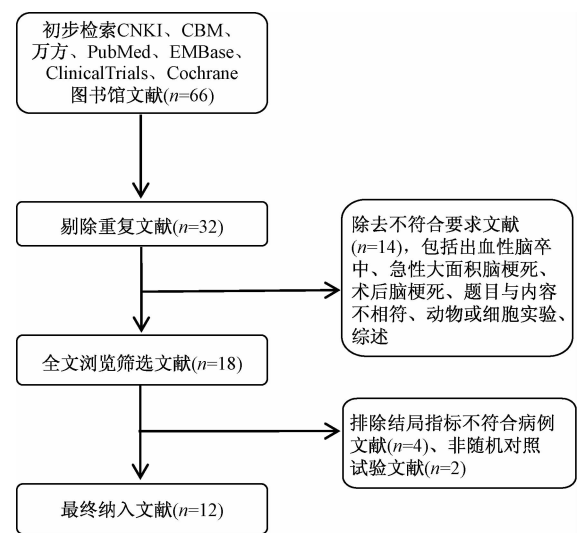


图1 文献筛选流程
Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究质量评价 12篇文献均提及随机分组，但未提及分配隐藏；均未出现对受试者、研究者、结局评价者施盲、患者退出或失访情况；均未注册，无法获取研究方案；均未提及报告选择性偏倚及其他偏倚，质量评价见图2。

2.3 临床疗效评价

2.3.1 总有效率 11篇文献报道了总有效率^[7-11,13-18]，试验组537例，对照组532例，各研究间经异质性检验（ $P=0.98$ ， $I^2=0$ ）结合固定效应模型分析，发现无明显异质性，而且试验组有效性优于对照组，2组差异有统计学意义[OR = 3.08, 95% CI (2.22, 4.26), $P<0.00001$]，见图3。5篇文献以西医常规疗法联用依达拉奉作为对照组，受试者298例；在此基础上加用大株红景天

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies

纳入研究	例数(T/ C)/例	平均年龄 (T/C)/岁	性别(男/ 女)/例	干预措施		疗程/d	判定指标
				T	C		
夏柳录 2013 ^[7]	75/74	68/69	75/74	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	28	①②
沙洛林 2013 ^[8]	80/80	59.4/62.6	99/61	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	14	①③
高美琳 2017 ^[16]	30/30	52/55	44/16	常规治疗 + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 复方丹参注射液 12 mL	9	①②
费薛东 2017 ^[17]	15/15	60.3/63.4	16/14	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 奥扎格雷钠 80 mg	10	①②
刘淑君 2016 ^[14]	32/32	—	40/24	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 阿魏酸钠氯化钠注射液 250 mL	14	①②
杨建生 2016 ^[13]	48/48	66.8/65.4	61/35	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	14	①③
王久敏 2015 ^[11]	54/51	60.4	59/46	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	14	①②③
崔涵 2013 ^[10]	68/67	—	—	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 波立维 75 mg	30	①②③
张彩英 2016 ^[12]	30/30	61.5/62.3	39/21	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 依达拉奉注射液 20 mg	10	①②
梅海霞 2013 ^[9]	60/60	61.58/62.81	72/48	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 奥扎格雷钠 80 mg	60	①②
邓华 2017 ^[18]	45/45	59.5/60.6	48/42	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	28	①②
魏玉玲 2017 ^[15]	30/30	65/66	35/25	C + 大株红景天注射液 10 mL	常规治疗 + 脑苷肌肽注射液 5 ~ 20 mL	28	①②

注:T 为试验组,C 为对照组。常规治疗包括抗血小板聚集、降颅内压、神经保护剂、控制血压血糖、调脂等。—为未提及。①为总有效率,②为神经功能损伤评分,③为超敏 C 反应蛋白

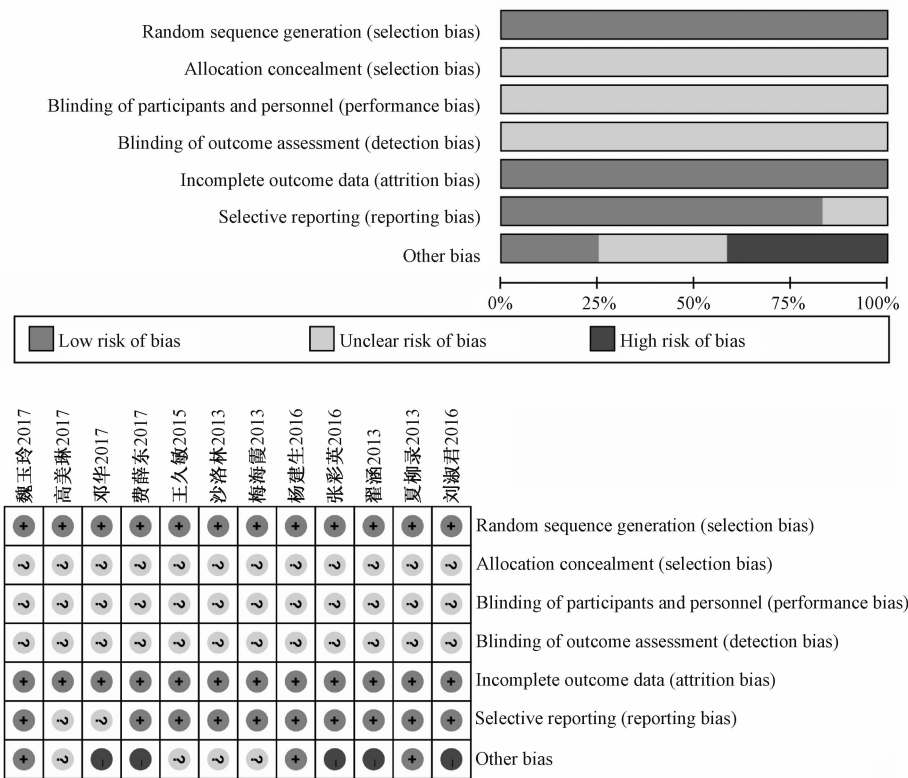


图 2 纳入研究质量评价

Fig. 2 Quality assessment of included studies

注射液作为试验组,受试者 302 例^[7-8,11,13,18],各研究间经异质性检验 ($P=0.91$, $I^2=0$) 结合固定效应模型,发现 2 组差异具有统计学意义 [OR = 2.86, 95% CI (1.86, 4.42), $P<0.000\ 01$], 见图 4。

2.3.2 神经功能缺损评分 9 篇文献报道了患者神经功能缺损情况,试验组 425 例,对照组 420

例^[7,9-15,17,18]。各研究间异质性检验表明 $I^2=98\%$, 故采用随机效应模型,发现 2 组差异有统计学意义 [SMD = -1.36, 95% CI (-2.47, -0.26), $P=0.02$], 见图 5。

2.3.3 超敏 C 反应蛋白水平 4 篇文献报道了治疗后患者超敏 C 反应蛋白水平,试验组 212 例,对照组 209 例^[8,11-13]。各研究间存在异质性 ($P=$

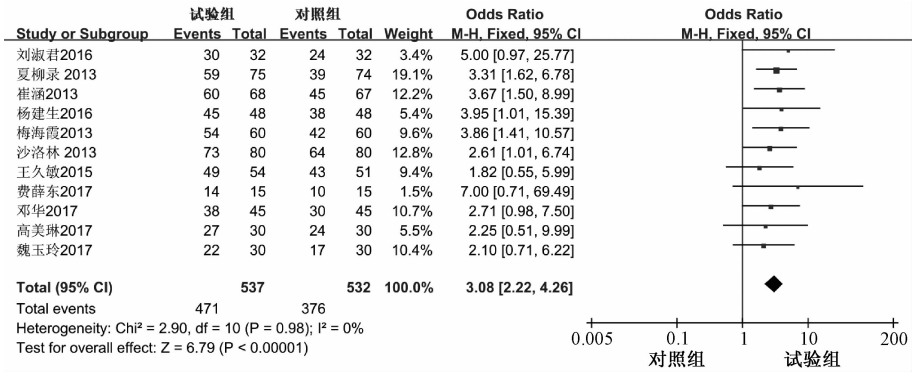


图 3 总有效率 Meta 分析
Fig. 3 Meta-analysis of total effective rates

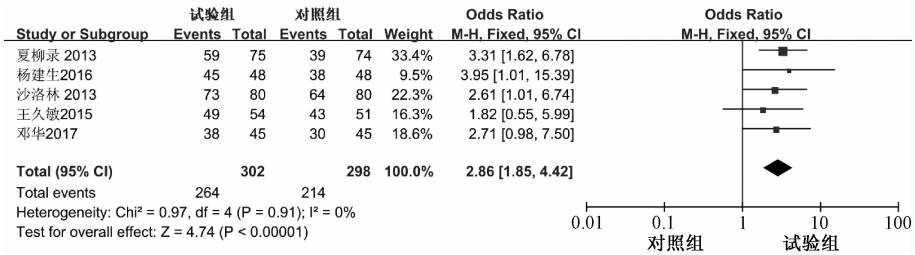


图 4 大株红景天注射液联合依达拉奉 Meta 分析
Fig. 4 Meta-analysis of Sofren Injection combined with edaravone

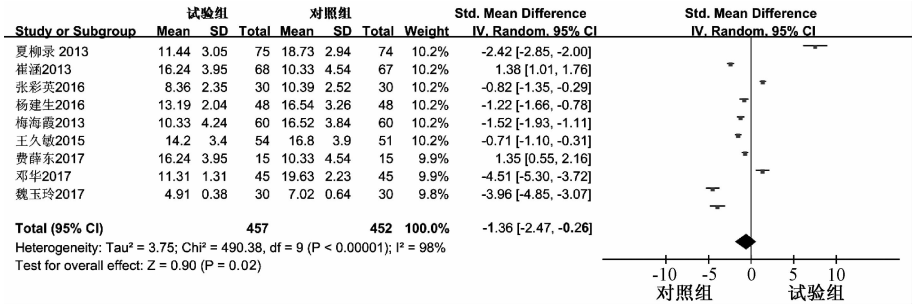


图 5 神经功能缺损评分 Meta 分析
Fig. 5 Meta-analysis of nerve function deficit scores

0.52, $I^2=0$), 故用固定效应模型分析, 发现 2 组差异有统计学意义 [MD = -2.57, 95% CI (-3.10, -2.03), $P<0.000\ 01$], 见图 6。

2.4 不良反应 6 篇文献对患者治疗前后血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图、电解质进行检

测^[7,10,15-18], 发现以上指标检测均未见异常, 无严重不良反应, 表明大株红景天注射液安全性良好。

2.5 发表偏倚与敏感性分析 图 7 显示, 散点在 95% 可信区间内的顶部和中部, 左右两侧基本呈对称分布。Egger 检验 [$t=0.33, P>0.746$] 表明,

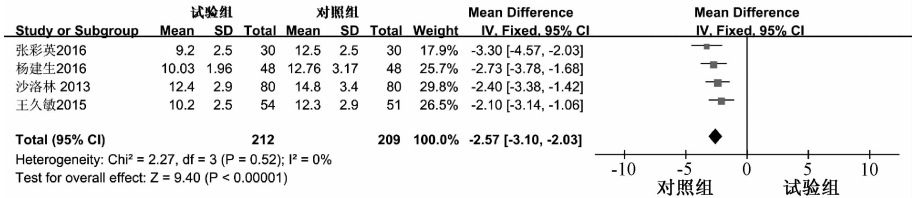


图 6 超敏 C 反应蛋白水平 Meta 分析
Fig. 6 Meta-analysis of hypersensitive C-reactive protein levels

存在明显发表偏倚的可能性较低,结果较可靠,见图8。再对纳入研究的总有效率进行敏感性分析,发现若剔除指标中产生结局差异较大或大样本研究后,异质性检验结果未改变,而且剔除前后差异仍无统计学意义($P>0.05$),即本研究稳定性较好。

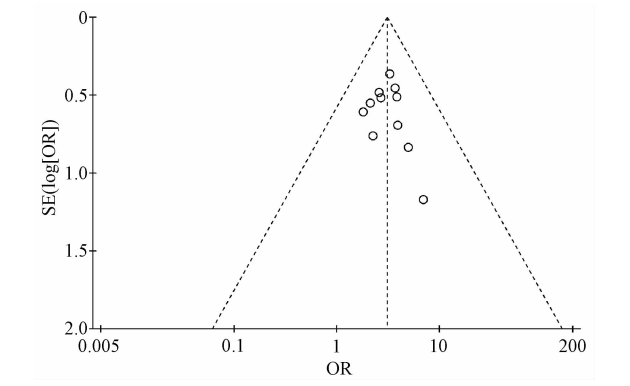


图7 总有效率漏斗图
Fig. 7 Funnel plot for total effective rates

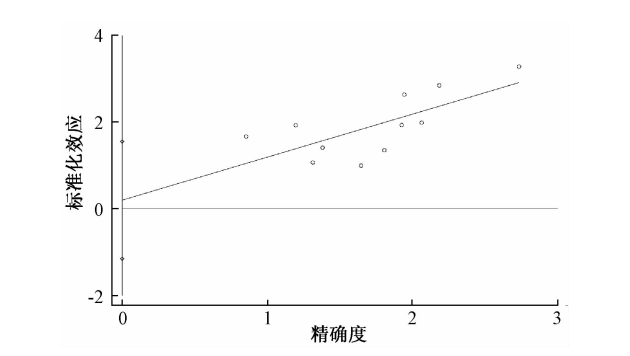


图8 总有效率 Egger 图
Fig. 8 Egger plot for total effective rates

3 讨论与结论

急性脑梗死发生时,脑内血液供给不足,引起局部脑组织缺血、缺氧、软化甚至坏死,造成严重的缺血性脑水肿,从而产生大量自由基,其数量增多可能会影响缺血时溶栓与凝血系统,导致急性脑梗死的症状与神经细胞损伤持续性加剧^[19]。因此,在早期治疗时及时清除脑内自由基可减轻脑功能损伤。

中医认为,脑梗死属于“中风”范畴,其中“瘀”“痰”属于中风证候的主要因素,临床上“瘀血生风”“痰热生风”等理论证明,瘀血、痰湿、气虚体质患者均易患中风^[20]。大株红景天主要含有红景天苷、酪醇、多酚等活性成分,具有活血化瘀、通络益气等功效,能有效抑制血栓形成,扩张血管,保护组织缺血后再灌注损伤,减缓心脏或颅内压。Si 等^[21]发现,大株红景天注射液中的

红景天苷有助于促进神经干细胞体外增殖和分化,修复中风时脑部组织损伤;Chuang 等^[22]报道,红景天苷通过调控炎症细胞因子表达、抑制炎症介质合成可发挥抗炎作用;范桂强等^[23]研究表明,红景天提取物与红景天苷对自由基有较强的清除能力,对脂质也能起到抗氧化作用。

神经功能缺损评分是对神经功能方面损伤情况提供综合性评价标准^[24]。本研究发现,试验组患者神经功能缺损评分显著低于对照组,表明大株红景天注射液可明显改善神经功能。超敏 C 反应蛋白属于炎症反应指标之一,对心脑血管疾病出现的轻微炎症、组织损伤、感染等病理变化检测具有高灵敏度、非特异性的优势,Wang 等^[25]报道,患者超敏 C 反应蛋白水平升高可作为心肌梗死、脑梗死、急性冠状动脉综合征独立预测和预后判断的指标,在心脑血管疾病诊治中起着极为重要的作用。依达拉奉是一种神经保护剂,对血脑屏障有良好的透过性,具有较强的清除自由基、抗脑细胞过氧化能力,可保护神经细胞,减少脑组织梗死^[26],研究结果显示,大株红景天注射液辅助治疗有助于提高临床疗效,而且能有效减轻急性脑梗死患者炎症反应,保护神经组织损伤。

本研究中 12 篇文献是按照纳入、排除、文献质量评分标准筛选所得,通过绘制漏斗图对发表偏倚进行评价,采用 Cochrane 风险评价表对指标进行分析。但研究中仍存在一定局限性:检索权威数据库后,最终纳入的均为中文文献;纳入研究未提及设置盲法、分配隐藏等;研究中患者病情严重程度不同,试验组、对照组男女例数有所差异,则可能产生报告偏倚;纳入文献中只有 6 篇对安全性分析进行描述。因此,建议今后临床相关研究应参考国外高质量设计,包括采用随机对照、双盲、分配隐藏等方法,及时对研究中出现失访或退出的病例进行分析,以尽量降低方法学异质性与报告偏倚的影响,提高循证医学研究质量。

综上所述,大株红景天注射液作为急性脑梗死的辅助用药,在临床疗效上优于单用西医常规疗法,而且在改善神经功能缺损评分指标、促进神经功能恢复的同时,可缓解急性脑梗死患者临床症状,但对其临床疗效评价仍需更高质量、更严格的随机双盲对照试验进行证实。

参考文献:

[1] Zhang T, Xiang L. Elevated plasma haptoglobin level as a po-

tential marker for poor prognosis in acute cerebral infarction [J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(3-4): 154-160.

[2] 方 芳, 律 东, 郑桂凤, 等. 社会支持与家庭功能对老年脑梗死患者生存质量的影响分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(22): 3069-3071.

[3] He Q, Wu C, Luo H, *et al.* Trends in in-hospital mortality among patients with stroke in China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92763.

[4] Que Y, Xie Y M, Liao X, *et al.* Systematic review on safety of sofren injection[J]. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(20): 3866-3874.

[5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.

[6] 佚名. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 梅海霞, 王朝森, 蔡天进. 大株红景天注射液联用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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 张彩英, 颜冬润. 大株红景天注射液联合依达拉奉治疗进展性脑梗死的临床研究[J]. *海峡药学*, 2016, 28(2): 179-180.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 魏玉玲. 大株红景天联合脑苷肌肽注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. *中国医学工程*, 2017, 25(3): 16-19.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Lee X R, Xiang G L. Effects of edaravone, the free radical scavenger, on outcomes in acute cerebral infarction patients treated with ultra-early thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 167: 157-161.

[20] 周 震, 刘清清, 张玉莲. 从脑梗死急性期中中医证候要素分析谈体质学说在脑梗死一级预防中的应用[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(11): 2224-2226.

[21] Si Y C, Li Q, Xie C E, *et al.* Chinese herbs and their active ingredients for activating xue (blood) promote the proliferation and differentiation of neural stem cells and mesenchymal stem cells[J]. *Chin Med*, 2014, 9: 13.

[22] Chuang M L, Wu T C, Wang Y T, *et al.* Adjunctive treatment with *Rhodiola crenulata* in patients with chronic obstructive pulmonary disease-a randomized placebo controlled double blind clinical trial[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e128142.

[23] 范桂强, 齐善厚, 庞红霞, 等. 红景天提取物与红景天苷体外抗氧化作用研究 [J]. *中国药房*, 2016, 27(13): 1797-1800.

[24] Otto D M, Ribeiro M, Barea L M, *et al.* Association between neurological injury and the severity of oropharyngeal dysphagia after stroke[J]. *Codas*, 2016, 28(6): 724-729.

[25] Wang J Y, Zhang Q H, Liu X K, *et al.* Hs-CRP in Post-PCI subacute stent thrombosis: a study of patients with walk-through angina[J]. *Chin Gen Pract*, 2014, 17(11): 1249-1252.

[26] 马 彪, 刘学军. 依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及机制探讨[J]. *山东医药*, 2013, 53(28): 41-42.