

灯盏花素注射液辅助治疗急性脑梗死的 Meta 分析

刘梦琳¹, 樊根豪¹, 安瑞丽¹, 张怀亮^{2*}
(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 对灯盏花素注射液辅助治疗急性脑梗死进行 Meta 分析。**方法** 检索 CNKI、万方、维普、PubMed 等数据库中关于灯盏花素注射液联合常规西药治疗急性脑梗死的临床随机对照试验, 时限为建库至 2019 年 4 月, 通过 Cochrane 协作网提供的 Rev Man5.3 软件对提取的数据进行统计学分析, 采用 Jadad 量表对纳入文献的临床试验方法进行质量评价。**结果** 共纳入 30 篇文献、3 312 例患者。与单用常规西药比较, 联合灯盏花素注射液能改善患者各项指标, 提高临床总有效率 [RR=1.24, 95% CI (1.20, 1.28), $P<0.000\ 01$], 降低血液流变学指标 [MD_{血浆黏度} = -0.67, 95% CI (-1.28, -0.07), $P=0.03$; MD_{全血低切黏度} = -1.20, 95% CI (-1.65, -0.75), $P<0.000\ 01$; MD_{全血高切黏度} = -0.56, 95% CI (-1.07, -0.05), $P=0.03$] 和神经功能缺损评分 [MD_{NHSS} = -4.15, 95% CI (-5.00, -3.30), $P<0.000\ 01$], 并且未出现明显不良反应。**结论** 灯盏花素注射液联合常规西药能有效改善急性脑梗死患者临床疗效, 降低血液流变学指标, 安全性较高。

关键词: 灯盏花素注射液; 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(2020)04-0921-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.04.019

Meta-analysis of Breviscapine Injection in adjuvant treating acute cerebral infarction

LIU Meng-lin¹, FAN Gen-hao¹, AN Rui-li¹, ZHANG Huai-liang^{2*}
(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Hospital Affiliated to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

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

急性脑梗死是由各种原因所引起的脑局部血液突然供应障碍, 脑组织缺血、缺氧导致软化坏死, 进而产生相应神经功能缺损的一类临床综合征^[1], 中医认为其属于“中风”范畴。它是最常见的脑卒中类型, 约占 60%~80%, 具有发病率高、病死率高、致残率高的特点^[1], 在我国发病后 1 个月病死率为 3.3%~5.2%, 1 年病死率为 11.4%~15.4%, 死亡/残疾率为 33.4%~44.6%^[2], 故早期有效治疗对降低残疾率、提高生活质量、改善预后意义重大。

灯盏花素注射液是中药灯盏花 (又名灯盏细

辛) 提取制剂, 该植物为菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz. 的干燥全草, 性寒, 味苦、微辛, 具有散寒解表、祛风除湿、活络止痛之功效, 其所含灯盏花素广泛应用于急性脑梗塞、脑梗塞后遗症、椎-基底动脉供血不足在内的缺血性脑血管疾病的治疗。该制剂作为活血化瘀类中药注射剂, 治疗脑梗死具有独特的优势, 能抗血小板聚集、抗血栓, 减轻自由基生成, 增加脑血流量, 改善脑循环, 保护脑细胞^[3-4], 但目前相关循证医学研究不多。因此, 本研究通过 Meta 分析对灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的有

收稿日期: 2019-06-24

基金项目: 河南省中医药管理局项目 (2015ZY02001); 2018 财政专项-河南省首批中医药青苗人才培养项目 (2100601-CZ0133-05); 吴阶平医学基金会 (320.6750.18326); 张怀亮全国名老中医药专家传承工作建设项目 (国中医药人教涵 [2018] 134)

作者简介: 刘梦琳 (1991—), 女, 硕士, 从事中医药防治脑血管疾病的临床研究。E-mail: 1016689705@qq.com

* 通信作者: 张怀亮 (1957—), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治脑血管疾病的临床研究。E-mail: zhl121@126.com

效性及对血液流变学指标的影响进行综合评价，以期对相关临床治疗及作用机制探索提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索手段 计算机检索 CNKI、万方、维普、PubMed 等数据库，中文检索词为灯盏花素、急性脑梗死、临床观察，时限均为建库至 2019 年 4 月。

1.2 结局指标 (1) 临床疗效 (有效、无效)；(2) 血液流变学指标 (血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度)；(3) 神经功能缺损评分；(4) 药品不良反应或不良事件发生。

1.3 文献选择

1.3.1 纳入标准 (1) 随机对照试验；(2) 急性脑梗死患者；(3) 临床研究方法基本一致，对照组给予常规西药 (抗感染、降血压、降颅内压、营养活化脑细胞等治疗手段，静脉滴注奥扎格雷钠、维生素 C、胞磷胆碱等)，观察组在常规西药基础上加用灯盏花素注射液；(4) 研究中至少含有 1 项结局指标。

1.3.2 排除标准 分组方法、临床干预措施、疗程 (低于 2 周)、结局指标不符合“1.3.1”项下纳入标准的临床研究。

1.4 文献筛选与资料提取 由 2 名研究人员 (刘梦琳、樊根豪) 阅读根据相关检索词检出文献的标题及摘要部分，进行初步筛选后下载全文，对于可能符合“1.3.1”项下纳入标准者通过阅读全文来再次评估。对最终符合标准的文献提取相关信息，主要包括文献第一作者、发表年份、分组情况及纳入病例数、干预措施、临床疗效、血液流变学指标 (血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度)、神经功能缺损评分、不良反应发生率。若以上 2 名研究人员对某文献能否纳入发生意见分歧，则由第 3 名研究人员 (安瑞丽) 阅读文献并综合他们的意见，决定是否最终纳入。

1.5 统计学分析 通过 Review Manager 5.3 软件对文献提取的各项数据进行分析，其中计数资料结果，即临床疗效通过相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 来表示；其余计量资料结果以均数差 (mean difference, MD) 及其 95% CI 表示。若观察组与对照组之间无异质性 ($P>0.05$)，则采用固定效应模型；若有异质性 ($P<0.05$)，则采用随机效应模型。在 RevMan 中，偏倚风险与文献质量高低有关，故对研究结果进行偏倚分析的同时，需要对纳入文献进行质量评估。

2 结果

2.1 文献检索 初步检索各数据库后，得到 1 295 篇文献，剔除重复文献、基础实验等不符合要求者后得到 185 篇，通过阅读文献题目及摘要来排除不含“1.2”项下结局指标的文献，通过浏览全文来排除非随机对照试验研究、分组及干预措施不符合“1.3.1”项下纳入标准的文献。最终，共有 30 篇文献纳入研究，见表 1。

上述文献合计纳入 3 312 例患者，其中观察组 1 682 例、对照组 1 630 例。有 28 篇^[5-12,14-27,29-34]采用临床综合疗效作为评价指标，12 篇^[6-9,13,15,17,21,31-34]采用血浆黏度作为评价指标，7 篇^[6,9,14-15,17,21,31]采用全血低切黏度作为评价指标，7 篇^[6,9,14-15,17,21,31]采用全血高切黏度作为评价指标，16 篇^[8,11-12,14,16,18-21,23-25,27-29,33]采用神经功能缺损评分作为评价指标，10 篇^[5,10,14,20-21,24-28]观察了不良反应。

2.2 质量评价 所有文献均采用随机分组的方法，但仅有 2 篇^[5,14]采用随机数字表法；有 2 篇^[5,14]Jadad 评分为 2 分，其余均为 1 分。

2.3 Meta 分析

2.3.1 临床疗效 纳入文献中有 28 篇将临床疗效作为评价指标，观察组与对照组之间无异质性 ($P>0.05$)，故采用固定效应模型，结果见图 1，可知联合灯盏花素注射液临床疗效优于单用常规西药 ($P<0.01$)；漏斗图见图 2，可知左右不对称，表明可能存在发表偏倚。

2.3.2 血液流变学指标

2.3.2.1 血浆黏度 纳入文献中有 12 篇将血浆黏度作为评价指标，观察组与对照组之间存在低度异质性 ($P<0.05$)，可能与对患者采取的干预措施、观察疗程的长短等因素有一定关系，故采用随机效应模型，结果见图 3，可知与单用常规西药比较，联合灯盏花素注射液能有效降低血浆黏度 ($P<0.01$)。

2.3.2.2 全血低切黏度 纳入文献中有 7 篇将全血低切黏度作为评价指标，观察组与对照组之间存在低度异质性 ($P<0.05$)，故采用随机效应模型，结果见图 4，可知与单用常规西药比较，联合灯盏花素注射液能有效降低全血低切黏度 ($P<0.01$)。

2.3.2.3 全血高切黏度 纳入文献中有 7 篇将全血高切黏度作为评价指标，观察组与对照组之间存在高度异质性 ($P<0.01$)，故采用随机效应模型，结果见图 5，可知与单用常规西药比较，联合灯盏

表 1 纳入文献基本信息

Tab.1 Basic information of included literatures

作者	例数/例		疗程/d	治疗方法		结局指标
	观察组	对照组		观察组	对照组	
冯诗婷 ^[5] 2017	40	40	14	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑥
刘亮 ^[6] 2017	42	42	20	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②③④
俞洋 ^[7] 2016	72	72	15	灯盏花素注射液(50 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②
马丛兰 ^[8] 2017	55	55	14	灯盏花素注射液(15 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②⑤
何锴 ^[9] 2016	49	49	14	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②③④
张曦文 ^[10] 2016	46	46	14	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑥
蔡松泉 ^[11] 2016	30	30	14	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
巩晓英 ^[12] 2016	150	150	28	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
苏延玲 ^[13] 2016	66	66	14	灯盏花素注射液(5 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	②
陈良 ^[14] 2015	45	45	14	灯盏花素注射液(50 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①③④⑤⑥
田梁佳 ^[15] 2015	57	60	20	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②③④
焦秀珍 ^[16] 2015	54	54	28	灯盏花素注射液(15 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
王博禹 ^[17] 2015	57	60	20	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②③④
张亚兰 ^[18] 2015	35	35	14	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
徐铭晶 ^[19] 2014	40	40	14	灯盏花素注射液(50 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
王慧莉 ^[20] 2013	48	48	14	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤⑥
崔涵 ^[21] 2013	25	24	14	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②③④⑤⑥
方景云 ^[22] 2011	60	60	14	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①
张和义 ^[23] 2011	64	57	14	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
王志军 ^[24] 2011	40	40	14	灯盏花素注射液(15 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤⑥
王小青 ^[25] 2011	88	87	15	灯盏花素注射液(20 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤⑥
耿仁平 ^[26] 2011	34	34	14	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑥
杨国栋 ^[27] 2011	74	71	14	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤⑥
刘海江 ^[28] 2009	48	48	15	灯盏花素注射液(50 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	⑤⑥
刘显国 ^[29] 2009	132	105	21	灯盏花素注射液(50 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①⑤
刘蔼迎 ^[30] 2008	28	28	14	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①
冯志武 ^[31] 2005	58	50	28	灯盏花素注射液(40 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②③④
王想 ^[32] 2004	64	56	30	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②
张广厚 ^[33] 2003	42	48	14	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②⑤
温天燕 ^[34] 2003	39	30	28	灯盏花素注射液(30 mL,每天1次,静脉注射)+常规西药	常规西药	①②

注:①为临床疗效,②为血浆黏度,③为全血低切黏度;④为全血高切黏度,⑤为神经功能缺损评分,⑥为不良反应发生率。

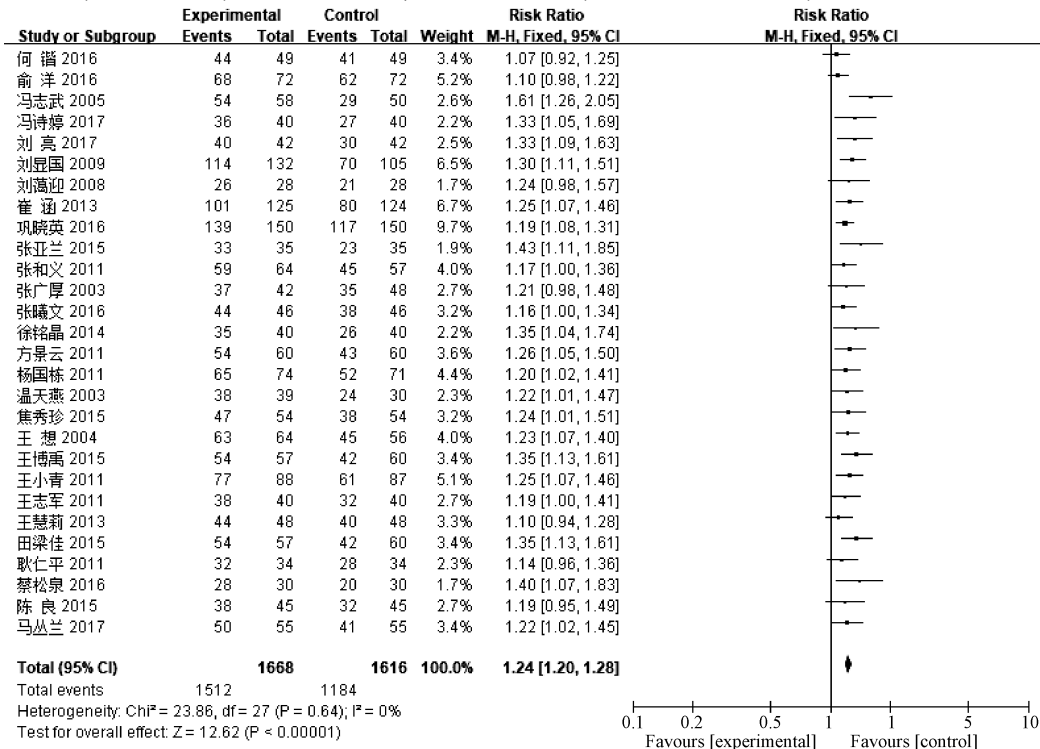


图 1 临床疗效 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of clinical efficacy

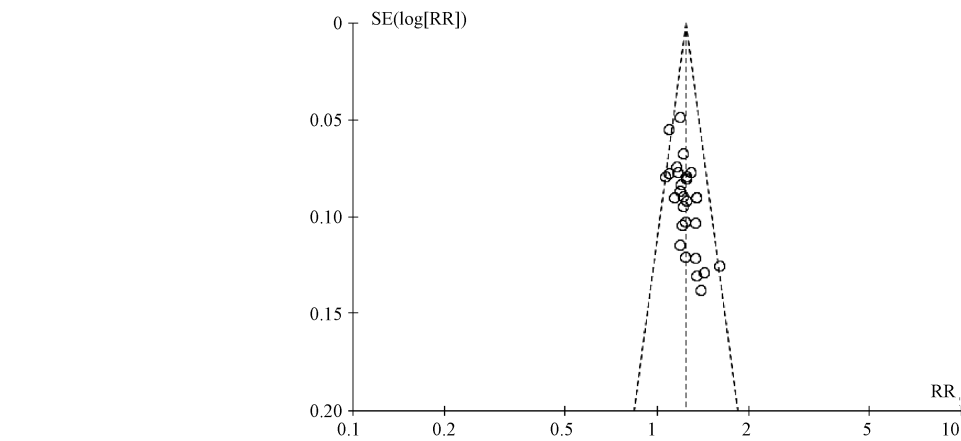


图 2 临床疗效漏斗图

Fig. 2 Funnel plot for clinical efficacy

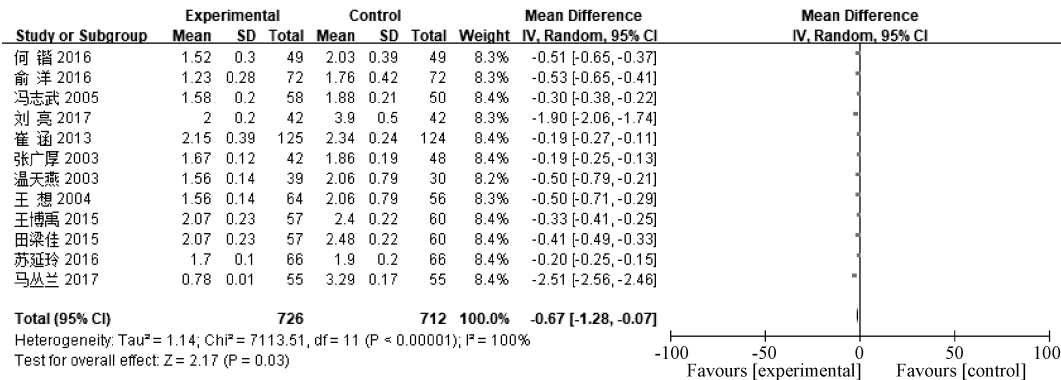


图 3 血浆黏度 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of plasma viscosities

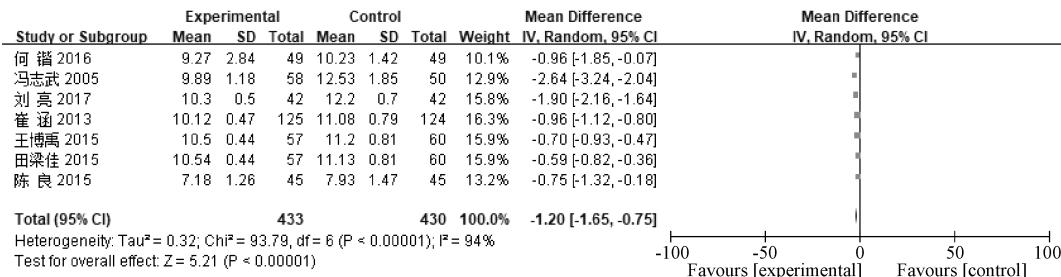


图 4 全血低切黏度 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of low-shear viscosities for whole blood

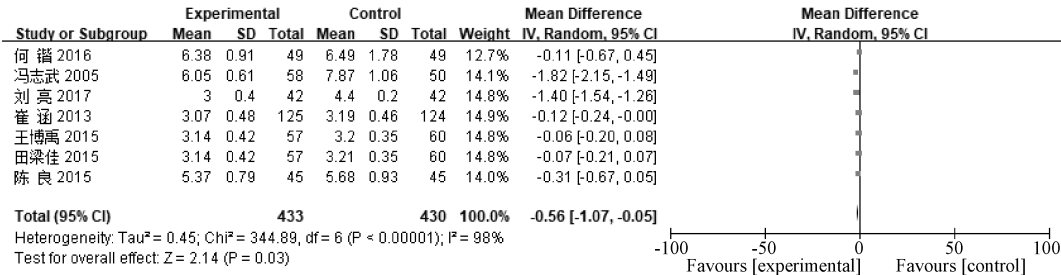


图 5 全血高切黏度 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of high-shear viscosities for whole blood

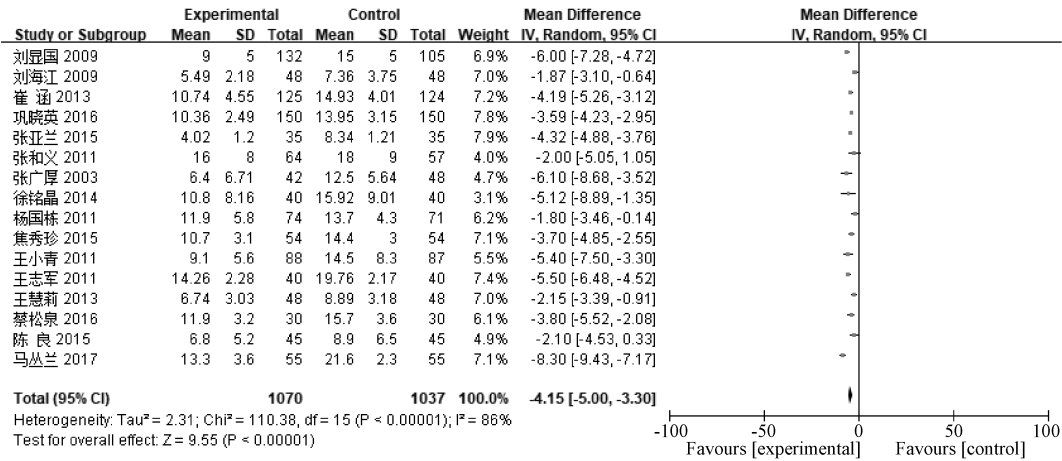


图 6 神经功能缺损评分 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of neurological function defection scores

花素注射液能有效降低全血高切黏度 ($P<0.01$)。

2.3.3 神经功能缺损评分 纳入文献中有 16 篇将神经功能缺损评分作为评价指标, 观察组与对照组之间存在高度异质性 ($P<0.01$), 故采用随机效应, 结果见图 6, 可知与单用常规西药比较, 联合灯盏花素注射液能有效改善神经功能缺损评分 ($P<0.01$)。

2.3.4 不良反应 纳入文献中有 10 篇观察了灯盏花素注射液不良反应, 其中 1 篇^[26]报道了观察组出现 2 例上腹部轻度恶心, 给予对症处理后症状消失。同时, 上述文献均未发现胸闷、心悸, 全身瘙痒、皮疹等其他不良反应, 患者可顺利完成治疗, 表明该制剂安全性较高。

3 讨论

本研究发现, 灯盏花素注射液联合常规治疗能显著提高临床总有效率, 降低神经功能缺损评分; 明显改善血液流变学指标, 降低血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度。另外, 观察组有上腹部轻度恶心 2 例, 给予对症处理后症状消失, 可顺利完成治疗, 并且无其他明显不良反应, 表明灯盏花素注射液治疗急性脑梗死时不良反应发生率低。

急性脑梗死发病机制极为复杂, 可能与血管、血液、血液动力学异常造成大脑动脉狭窄和堵塞有关。研究表明, 炎症因子、血液黏度改变是造成脑组织继发性损伤的主要原因之一^[35], 故降低血液黏度可起到积极有效的作用。中医认为, “中风”的形成虽有内伤积损、劳欲过度、饮食不节、情志所伤、气虚邪中等各种原因, 但其基本病机总属阴阳失调、气血逆乱, 病位在心脑, 与肝肾密切相关^[36]。灯盏花素注射液作为活血化瘀类中药注

射剂, 不仅具有通络作用, 也可扩张脑血管, 增加脑血流量, 降低脑血管阻力, 改善微循环, 提高血-脑脊液屏障通透性, 缓解血液黏度与血小板聚集^[37]。

然而, 本研究所纳入文献的质量相对较低, 故需要样本量更大、质量更高、设计更严格的随机对照试验作进一步论证, 以期更深入地探讨灯盏花注射液作用机制, 并用于指导临床。

参考文献:

[1] 佚名. 中国脑梗死急性期康复专家共识[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 39.

[2] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[3] 郝丕达, 吴庆建, 王松梅, 等. 灯盏花素对大鼠实验性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 749-754.

[4] 陈 鹏, 王殿华, 雷伟亚, 等. 灯盏乙素对血栓形成及血小板聚集的影响[J]. 昆明医学院学报, 2006, 27(4): 1-5.

[5] 冯诗婷, 李 丽, 林 云. 灯盏花素联合长春西汀治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3678-3681.

[6] 刘 亮, 宁 瑶. 氯吡格雷及灯盏花素治疗急性脑梗死的效果评价[J]. 中国处方药, 2017, 15(4): 55-56.

[7] 俞 洋, 冯丽伟, 施 荣, 等. 灯盏花素辅助治疗对急性脑梗死患者的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5917-5920.

[8] 马丛兰. 灯盏花素联合前列地尔治疗急性脑梗死的临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(5): 66-67.

[9] 何 锴. 灯盏花素联合硫酸氢氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 吉林医学, 2016, 37(9): 2298-2299.

[10] 张曦文. 灯盏花素治疗脑梗死急性期的效果评估及分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(23): 188-189.

[11] 蔡松泉, 蔡加楼. 灯盏细辛注射液与氯吡格雷对急性脑梗死的治疗效果[J]. 临床医学, 2016, 36(4): 33-34.

[12] 巩晓英, 胥 冰, 王继恒. 灯盏花素注射液联合阿司匹林治疗急性缺血性脑梗死患者临床观察[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 429-432.

[13] 苏延玲, 王红丽, 张中华, 等. 灯盏花素注射液对急性脑梗死患者血液生化指标和血液流变学的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(27): 3802-3804.

[14] 陈 良. 灯盏花素联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(6): 91-92.

[15] 田梁佳. 灯盏花素联合波立维治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(10): 227-228.

[16] 焦秀珍, 崔 玲. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(12): 52-53.

[17] 王博禹. 灯盏花素联合硫酸氢氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 当代医学, 2015, 21(19): 134-135.

[18] 张亚兰. 奥拉西坦与灯盏花素联合治疗急性脑梗死疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(27): 3770-3772.

[19] 徐铭晶. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床分析[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(4): 135-136.

[20] 王慧莉, 宋 蕾, 宋世雄. 氯吡格雷联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 441-442.

[21] 崔 涵. 灯盏花素注射液联合波立维治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(4): 360-361.

[22] 方景云. 灯盏花素联合西药治疗急性脑梗死临床研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(3): 403.

[23] 张和义. 灯盏花素注射液联合奥扎格雷钠注射液治疗急性脑梗死 [C] //浙江省第十九届农村卫生改革与发展学术会议大会论文集. 绍兴: 浙江省农村卫生协会, 2011: 82-84.

[24] 王志军, 吴佳民. 奥扎格雷钠联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 40 例[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(9): 59-60.

[25] 王小青. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(18): 171-172.

[26] 耿仁平. 依达拉奉联合灯盏细辛治疗急性脑梗死对比研究[J]. 中医临床研究, 2011, 3(8): 8-9.

[27] 杨国栋, 杜莉莉, 王士列, 等. 灯盏细辛与依达拉奉治疗急性脑梗死 145 例的临床分析[J]. 广东医学, 2011, 32(21): 2854-2856.

[28] 刘海江, 陈 聪, 魏江涛. 灯盏花素治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(19): 50.

[29] 刘显国. 灯盏花素治疗急性脑梗死临床观察[J]. 社区医学杂志, 2009, 7(16): 70-71.

[30] 刘蔼迎. 灯盏花素联合西药治疗急性脑梗死 28 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(3): 293-294.

[31] 冯志武, 胡正操. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(3): 438-439.

[32] 王 想. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 64 例疗效观察[J]. 河南实用神经疾病杂志, 2004, 7(4): 54.

[33] 张广厚, 孙 静, 刘晓娟. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床分析[J]. 中国乡村医药, 2003, 10(8): 19-20.

[34] 温天燕. 灯盏花注射液治疗急性脑梗死 39 例临床观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(3): 239-242.

[35] 许 靖, 尤风华. 伴脑微出血的急性脑梗死出血性转化的危险因素[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(3): 226-228.

[36] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 306.

[37] 徐元贞. 新全实用药物手册[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2005: 525.