

依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析

李雨芹, 宋春江[△]

(成都市第六人民医院神经内科, 四川 成都 610051)

摘要:目的 对依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的临床疗效与安全性进行系统评价。方法 检索国内外多个数据库中已经公开发表的关于依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床随机对照试验的相关文献,依据纳入、排除筛选数据应用 Review Manager5.3 做 Meta 分析。结果 共纳入 10 个随机对照试验,分析显示,对于急性脑梗死,依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗的神经功能缺损临床疗效的比值比(OR)合并值为 3.83 (95%可信区间为 2.60~5.64)。神经功能缺损评分疗效标准化均数差(SMD)合并值为 -6.33 (95%可信区间为 -9.80~-2.86)。结论 对于急性脑梗死,依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗有确切疗效,且安全、不良反应较少,但由于所选样本质量偏低,尚需进一步进行严格的、多中心的随机双盲对照试验来验证,以便提供更有说服力的证据。

关键词:依达拉奉;灯盏花素;急性脑梗死;Meta 分析

中图分类号:R743.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-2723(2016)02-0073-05

DOI:10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.02.020

随着人们生活水平的提高,急性脑梗死在我国的发病率也逐渐上升,具有起病急、致残率和病死率较高的特点,越来越引起医务工作者的关注。研究发现,脑梗死主要机制之一是由于自由基损伤引起水肿形成和神经细胞凋亡而造成的。自由基清除剂——依达拉奉,是目前临床上应用较广泛的药物。研究表明,依达拉奉可有效清除体内活性氧分子,减少血管内皮细胞的损害,减轻脑水肿,抑制血管痉挛,改善神经症状而起到保护作用^[1]。具有改善微循环,抗血小板聚集,减轻自由基生成,降低血粘度等药理作用的灯盏花素^[2]也已广泛应用于缺血性脑血管病中^[3]。近年来,两药联合应用治疗急性脑梗死的报告不断增多,现为了了解依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性,我们采用 Meta 分析进行评估,从而为临床用药决策提供参考。

1 资料

研究资料来源:1990-2014 年国内外数据库收录的已公开发表的有关依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的相关文献,根据所设定文献标准选取试验数据进行分析。

2 方法

2.1 文献查找

应用检索词“依达拉奉(Edaravone)”,“灯盏花素(Breviscapine injection)”,“脑梗死或脑梗塞(Cerebral infarction)”检索 1990-2014 年 PubMed、中国学术网期刊全文数据库、中国维普数据库、万方数据库。查阅原文并进行统计分析。

2.2 文献标准

纳入标准:①试验设计:采用随机对照设计方案或临床对照试验;②病例诊断标准:依据全国第 4 届脑血管病学术会议所修订的诊断要求,符合急性脑梗死急性期(可通过 CT 或 MRI 证实),病程在 7d 以内;③组间均衡性较好,具有可比性;④治疗组采用干预措施:依达拉奉联合灯盏花素注射液联合治疗,且用药疗程至少 10d;⑤疗效标准:依据《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》进行评定;⑥不合并严重器质性疾病及并发症的患者;⑦疗效评价指标至少包括临床疗效、神经功能缺失评分改善中的 1 项。

排除标准:①采用其他评价指标;②无对照的临床试验,或仅单纯描述的试验,或者随机方法错

收稿日期:2015-11-23

作者简介:李雨芹(1982-),女,四川汉源人,主治医师,从事神经内科临床和研究工作。

[△]通信作者:宋春江,E-mail:song_chun_jiang@163.com

误的试验;③除常规治疗外,诊疗方法中含有对试验结果有显著影响的因素及药物;④病例数小于 10 例者或个案报道。

具体资料见表 1。

2.3 文献评价方法

依据随机对照试验 Meta 分析报告 QUOROM 声明流程图,由 2 名评价员对查阅所得的文献共同进行评估(科研设计方法、盲法的采用及质量是否随机及随机的质量等),若有分歧则通过讨论或由第三方裁定解决。采用 Jadad 计分法评价所纳入文献的质量,1~2 分为低质量文献,3~5 分为高质量文献。

2.4 疗效评价指标

有效率评定。有效:基本痊愈、显著进步、进步;无效:无变化、恶化和死亡。若针对神经功能缺损程度评价,则选取神经功能缺损评分计量数据进行比较。

2.5 结局指标

总有效率、显效率、神经功能缺损评分、日常生活能力评分等指标中的 1 项或多项。

2.6 统计方法

采用 Cochrane 协作组织研制的 ReviewManager5.3 软件进行数据分析(异质性检验等)。计数资料结果通过比数比(odds ratio,OR)及其 95%可信区间(confidence Interval,CI)来表示;计量资料结果则用标准化均数差(standardised mean difference,SMD)

及其 95%CI 表示。若研究间无统计学异质性($P>0.10$),采用固定效应模型,有异质性则用随机效应模型。同时试验结果进行敏感性分析及偏倚分析。

3 结果

3.1 入选文献及质量评价

初步检索到 14 篇已发布的临床研究文献,符合纳入标准的研究文献共 10 篇^[3-12]。共纳入患者 743 例,其中治疗组共 364 例,对照组共 379 例;年龄最小的患者 34 岁,年龄最大的患者 79 岁;治疗时限均为 14d,治疗组和对照组的具体干预措施见表 1。所有研究治疗前各组间患者年龄、性别、病情及神经功能缺损程度等方面基本匹配,具有可比性。所有文献在性别、年龄和病情轻重等方面均无统计学意义。纳入文献均为 1 分,均属于低质量文献。文献的具体情况见表 1。

3.2 Meta 分析结果

3.2.1 临床疗效 Meta 分析结果

依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床疗效结果有 9 篇研究文献记录,根据治疗方案分组予以分析,采用总有效率数据进行 Meta 分析(图 1)。由图 1 可知,9 项研究的异质性检验 $P>0.05$, $P<50\%$,统计分析结果表明研究具有同质性,故合并分析采用固定效应模型,上述研究的合并效应量 OR(95% CI)为 3.83(2.60,5.64)。显著性检验 $Z=6.8(P<0.00001)$,结果表明,依达拉奉联合灯盏花素治疗急

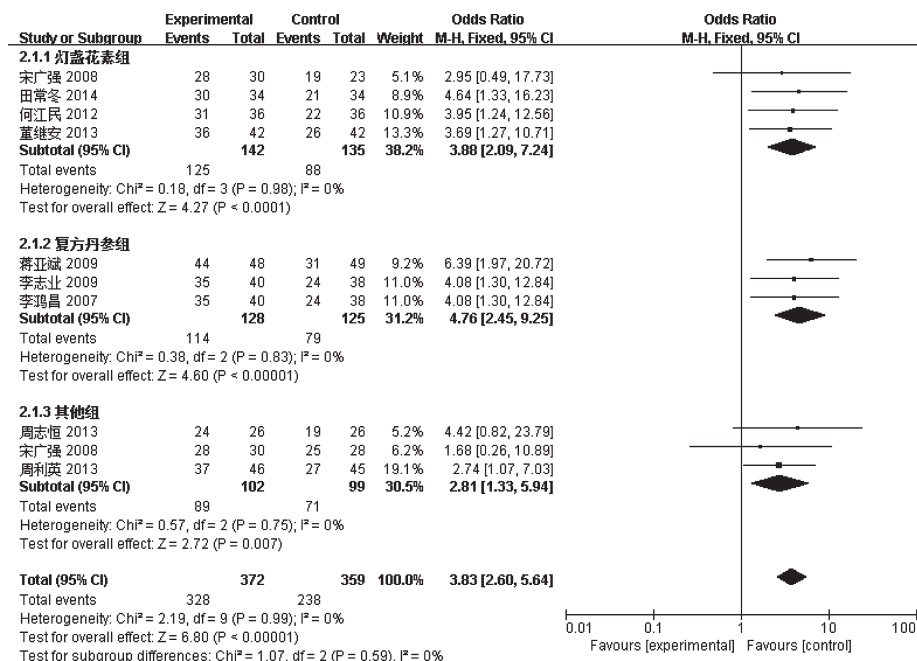


图 1 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死疗效的 Meta 分析森林图

表 1 纳入文献的基本情况

作者	年份	文献出处	设计 类型	干预措施		疗程 (d)	有效率(n/n)		主要结局评价	文献 质量
				治疗组(药物/剂量) 次数	对照组(药物/剂量) 次数		治疗组	对照组		
田常冬	2014	中国医药指南	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/10-20mg qd	灯盏花素/10-20mg bid	qd	30/34	21/34	神经功能缺失程度、疗效评价	1
董继安	2013	中国医药指南	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/50mg qd	依达拉奉/30mg bid	qd	36/42	26/42	疗效评价	1
周利英	2013	河南职工医学院学报	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/15mg qd	依达拉奉/30mg bid	bid	37/46	27/45	疗效评价	1
周志恒	2013	光明中医	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/50mg qd	复方丹参/15mL 常规治疗	qd	24/26	19/26	神经功能缺失程度、疗效评价	1
何江民	2012	陕西中医	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/10mg bid	灯盏花素/10mg bid	bid	31/36	22/36	神经功能缺失程度、疗效评价	1
杨全明	2011	中西医结合心脑血管病杂志	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/10-20mg qd	依达拉奉/30mg bid	qd	-/22	-/20	神经功能缺失程度、日常生活能力指数	1
李志业	2009	中国实用神经疾病杂志	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/40mg qd	依达拉奉/30mg bid	qd	35/40	24/38	疗效评价	1
蒋亚斌	2009	中国临床药理学与治疗学	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/50mg qd	依达拉奉/30mg bid	qd	44/48	31/49	疗效评价	1
宋广强	2008	西南军医	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/20mL qd	依达拉奉/30mg bid	bid	28/30	25/28	血液动力学指标、疗效评价	1
李鸿昌	2007	中原医刊	RCT	依达拉奉/30mg 灯盏花素/40mg qd	依达拉奉/30mg bid	qd	35/40	24/38	疗效评价	1

性脑梗死临床疗效较对照组效果更好。

3.2.2 治疗后神经功能缺损评分的比较分析结果

依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死的神经功能缺损评分对比有 3 篇研究文献记录。摘录其中数据并做 Meta 分析(图 2)。从图 2 可知,3 项研

究存在异质性($P=0.0003$, $I^2=88\%$),故选择 SMD 作为合并统计量,采用随机效应模型合并分析。Meta 分析显示在治疗急性脑梗死神经功能缺损方面,依达拉奉联合灯盏花素与对照组比较差异明显[SMD (95%CI)为-6.33(-9.80,-2.86)]。

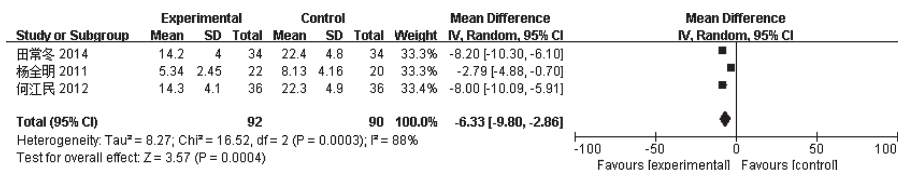


图 2 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死神经功能缺损评分改善的 Meta 分析森林图

3.3 发表偏倚评估

Meta 分析是一项观察研究,其本身可能存在一定混杂和偏倚,我们绘制的倒漏斗图(图 3)提示图形呈左右不显著对称的倒漏斗形,表示存在一定程度的发表偏倚,其原因可能:阳性结果的文献容易发表;小样本研究的文献容易发表;文献数量相对不多等有关。

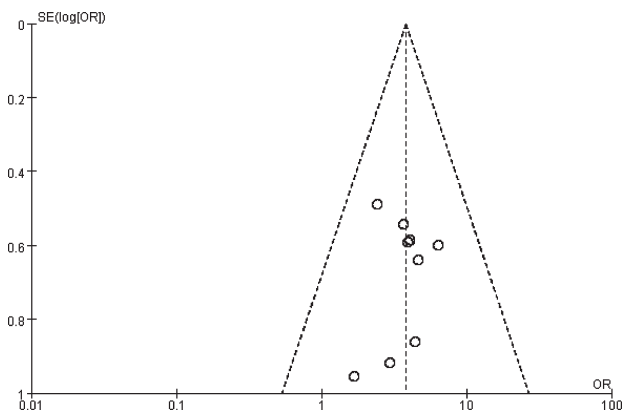


图 3 依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死疗效的 Meta 分析漏斗图

3.4 安全性评价

10 项研究中 3 项研究报道无不良反应发生^[5,7,12],3 项研究未提及不良反应^[4,8,13],有 4 项研究报道了不良反应^[6,9-11],出现皮疹、胸闷等,但不良反应在停药后症状逐渐消失,不影响治疗的疗程和病程。仅有 1 项研究报道了依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死对血液动力学指标的影响^[10],有 3 研究表明治疗前后三大常规、肝肾功未见明显变化^[5,7,12]。

4 讨论

脑梗死是由于脑血管阻塞后,脑组织由于缺血缺氧而坏死,出现不可逆的中心坏死区,而周围缺

血半暗带区由于侧支循环可获得部分血液供应,神经细胞功能受损但仍可存活。及时再灌注治疗,可挽救缺血半暗带区的神经细胞,但同时缺血再灌注引发自由基瀑布式连锁反应,造成神经细胞损伤及死亡。可见,脑梗死的发病机制极为复杂,针对单一机制治疗脑梗死,难以取得较好的疗效。

依达拉奉,化学名为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,为脂溶性药物,具有良好的膜通透性,是一种有效的脑神经保护剂^[14]。主要作用机制^[15]:调节脑缺血后单胺类物质代谢;清除自由基和抑制脂质过氧化;调节脑缺血后花生四烯酸代谢;对血管内皮的保护;对凋亡基因的影响。通过这些机制,依达拉奉有效抑制脑缺血再灌注时的脑水肿,抑制迟发性神经细胞死亡,发挥脑保护作用。

灯盏花素是从中药灯盏花提取的黄酮类有效成分,是乙素为主含少量甲素的混合物,其药理研究发现^[16]:抗血小板、抗血栓、促进纤溶活性,抑制内凝血系统;舒张脑血管,降低脑血管阻力,增加脑血流量;抑制脂质过氧化,减轻自由基对脑组织损害,减轻缺血性脑水肿;抑制蛋白激酶 C,增加脑血流量;防止脑缺血神经元凋亡。通过这些机制,灯盏花素对脑缺血和缺血再灌注损伤起到保护作用。

采用灯盏花素联合依达拉奉的治疗方法,从多个发病环节治疗急性脑梗死,减轻神经功能损害程度。基于纳入的 10 个临床试验,治疗评价指标为总有效率及神经功能缺损程度评分,对 743 个样本的观察结果进行 Meta 分析,所得结果肯定了二者联合疗效,药物安全性方面,依达拉奉联合灯盏花素优于对照组。

同时,本研究存在一定局限性:1)纳入研究为小样本随机对照试验,研究质量低下,未进行长期

随访;2)由于病例来源、研究者对患者入选标准、干预措施及结局指标等各因素并不完全一致,各研究间存在差异。本研究中临床疗效 Meta 分析,各研究间同质性相对较好,而神经功能缺损评分研究则存在异质性;3)漏斗图显示不对称分布,由于本研究所用资料均为国内期刊,其原因可能:①阳性结果的文献容易发表;②小样本研究的文献容易发表;③文献数量相对不多等有关。虽然 Meta 分析作为观察研究,潜在混杂因素难以控制,对结果可能产生一定的偏倚,但在目前尚无大规模多中心临床试验的情况下,本文的研究提供了一个初步的疗效评价结果,仅供参考。依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床试验方法仍待提供,需多方面进行高质量、严格的随机双盲研究,来提高临床研究质量,以便其疗效及安全性做出正确、全面的评价。

参考文献:

- [1] 郭胜杰, 窦广宏. 依达拉奉的临床应用和研究进展[J]. 中国实用医药, 2010, 5(33): 176-177.
- [2] 何苗, 李敏清, 文曦娜, 等. 灯盏花素防治急性脑梗死作用机制及应用进展[J]. 中国医药科学, 2012, 2(22): 30-31.
- [3] 姚健, 刘玉敏, 张焕峰. 灯盏花素注射液治疗急性缺血性中风痰热阻络证疗效的观察 [J]. 中医药导报, 2014, 20(2): 54-56.
- [4] 田常冬. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 68 例[J]. 中国医药指南, 2014, 12(7): 161-162.
- [5] 董继安. 灯盏花素注射液与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(33): 492-493.
- [6] 周利英. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 46 例临床观察[J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(5): 593-594.
- [7] 何江民, 高珊. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 36 例[J]. 陕西中医, 2012, 33(2): 159-161.
- [8] 杨全明. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 22 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(7): 888-889.
- [9] 李志业, 张军. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 40 例[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(5): 47-48.
- [10] 宋广强, 李小刚, 牛智领. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 西南军医, 2008, 10(6): 37-38.
- [11] 李志业, 张军. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 40 例[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(5): 47-48.
- [12] 周志恒. 灯盏花素联合依达拉奉治疗脑梗塞急性期疗效观察[J]. 光明中医, 2013, 28(12): 2608-2609.
- [13] 蒋亚斌, 黄立安, 王彤歌, 等. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(7): 808-811.
- [14] 李检生, 杨友松. 新型自由基清除剂依达拉奉的脑保护作用 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2006, 33(2): 125-128.
- [15] 刘秀坤, 董志. 治疗急性脑梗死药依达拉奉应用及其相关机制的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2005, 32(5): 314-317.
- [16] 何蔚, 曾繁典. 灯盏花素治疗缺血性脑血管疾病的药理作用和临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(6): 458-461.

(编辑:徐建平)

Meta Analysis of Edaravone Combined with Breviscapine Injection in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

LI Yuqin, SONG Chunjiang

(Department of Neurology, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, China)

ABSTRACT: **Objective** On the basis of strict quality evaluation, clinical curative effect and the safety of edaravone combined with Breviscapine injection for the treatment of acute cerebral infarction (ACI) were made a system evaluation. **Methods** The randomized controlled clinical trials of edaravone combined with Breviscapine Injection for the treatment of ACI from 1989-2014 were searched by computer-based on line search, and the data was statistically analyzed by Review Manager 5.3. **Results** The results showed that there were 10 literatures which incorporated by Meta-analysis. The analysis showed that the OR (95%CI) was 3.83(2.60~5.64), SMD(95%CI) was -6.33(-9.80~-2.86). **Conclusion** The edaravone combined with Breviscapine injection has confirmative curative effect on the treatment of ACI. It is safe and has less adverse effect. However, there still need some strict and multicentric randomized double-blind control tests to be carried out, in order to provide more effective and convinced evidence.

KEY WORDS: Edaravone; Breviscapine injection; acute cerebral infarction; Meta analysis