

文章编号:1003-2754(2019)11-1025-05



依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析

孔静敏, 朱杉杉, 刘长英, 刘若凡, 王兆忻, 张根明

摘要: **目的** 系统评价依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性。**方法** 检索 CNKI、Wanfang、VIP、CMB、Pubmed、Embase、The Cochrane Library 数据库,检索时限为从建库至 2019 年 8 月。按照纳排标准选择符合要求的随机对照试验(RCT),对纳入文献进行质量评价,采用 RevMan 5.3 软件对提取数据进行统计学分析。**结果** 共纳入 12 篇文献,13 项研究。结果显示:与对照组相比,依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死可显著提高有效率[$OR = 5.56, 95\% CI(3.43, 9.00), Z = 6.98 (P < 0.00001)$],降低 NIHSS 评分[$MD = -5.90, 95\% CI(-8.61, -3.18), Z = 4.25 (P < 0.0001)$]和 CSS 评分[$MD = -6.26, 95\% CI(-8.51, -4.01), Z = 5.46 (P < 0.00001)$],提高 ADL 评分[$MD = 20.81, 95\% CI(16.82, 24.79), Z = 10.23 (P < 0.00001)$],降低 Hcy 水平[$MD = -2.59, 95\% CI(-3.34, -1.84), Z = 6.74 (P < 0.00001)$],缩小脑梗死体积[$MD = -4.40, 95\% CI(-4.85, -3.96), Z = 19.50 (P < 0.00001)$]。而在不良反应方面,两组无明显差异[$OR = 2.20, 95\% CI(0.88, 5.47), Z = 1.69 (P = 0.09 > 0.05)$]。**结论** 依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死能显著提高临床疗效,改善神经功能,提高生活质量,降低 Hcy 水平,缩小脑梗死体积,且临床应用安全。

关键词: 依达拉奉; 丹参注射液; 急性脑梗死; Meta 分析

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Meta-analysis of edaravone combined with salvia miltiorrhiza injection in the treatment of acute cerebral infarction

KONG Jingmin, ZHU Shanshan, LI Changying, et al. (Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of edaravone combined with Salvia miltiorrhiza injection in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, CMB, Pubmed, Embase and Cochrane Library databases were searched from establishment to August 2019. Randomized controlled trials (RCTs) were selected according to the inclusion and exclusion criteria, and the quality of the included literatures was evaluated. Statistical analysis of the extracted data was conducted by RevMan 5.3. **Results** 12 literatures and 13 studies were included. The results showed that: compared with the control group, edaravone combined with Salvia miltiorrhiza injection could significantly improve the effective rate[$OR = 5.56, 95\% CI(3.43, 9.00), Z = 6.98 (P < 0.00001)$], reduce the NIHSS score [$MD = -5.90, 95\% CI(-8.61, -3.18), Z = 4.25 (P < 0.0001)$] and CSS score [$MD = -6.26, 95\% CI(-8.51, -4.01), Z = 5.46 (P < 0.00001)$], improve the ADL score [$MD = 20.81, 95\% CI(16.82, 24.79), Z = 10.23 (P < 0.00001)$], reduce Hcy level [$MD = -2.59, 95\% CI(-3.34, -1.84), Z = 6.74 (P < 0.00001)$], and cerebral infarction volume [$MD = -4.40, 95\% CI(-4.85, -3.96), Z = 19.50 (P < 0.00001)$]. In terms of adverse reactions, there was no significant difference between the two groups [$OR = 2.20, 95\% CI(0.88, 5.47), Z = 1.69 (P = 0.09 > 0.05)$]. **Conclusion**

Edaravone combined with Salvia miltiorrhiza injection can significantly improve the clinical efficacy, neurological function and the quality of life, reduce the level of Hcy and the volume of cerebral infarction, and is safe.

Key word: Edaravone; Salvia miltiorrhiza injection; Acute cerebral infarction; Meta-analysis

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)又称为急性缺血性脑卒中,是由脑血液循环障碍、缺血、缺氧引起的脑组织坏死软化^[1],具有高发病率、高致残率和高死亡率等特点,严重影响患者生活质量^[2-4]。脑梗死多在夜间休息时发病,就诊时往往已错失最佳溶栓时机,目前临床针对 ACI 主要采取抗凝、降纤、脑细胞保护等药物治疗^[4]。依达拉奉是一种自由基清除剂,具有神经功能保护、氧化抑制的作用。现代药理表明,丹参具有扩张血管、降低血液粘稠度、抑制血小板等作用^[5]。依达拉奉联合丹参注射液已广泛用于急性脑梗死的治疗,但尚缺乏其疗效和安全性的系统评价。本文将采用 Meta 分析法评估依达拉奉联合丹参注射液治疗 ACI 的疗效及安全性,以期临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 研究类型:临床随机对照试验(RCT),限中、英文;(2)研究对象:所有文献中病例均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的急性脑梗死标准^[6],并经颅脑 CT 或 MRI 确诊,且发病时间 ≤ 72 h;(3)两组用药疗程均为

14 d;(4)干预措施:治疗组给予常规治疗与丹参注射液及依达拉奉联合治疗,对照组给予常规治疗与丹参注射液或依达拉奉联合治疗;(5)结局指标:①临床疗效:采用全国第四届脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[7]中的临床疗效评定标准,总有效率(%)=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$;②神经功能缺损程度评分;③日常生活能力(ADL)评分;④Hcy 水平;⑤脑梗死体积;⑥安全性指标。

1.2 排除标准 (1)非随机或半随机对照研究;(2)无法获取全文或数据资料不完整;(3)发病时间 > 72 h,或发病

收稿日期:2019-09-20;修订日期:2019-10-11

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015050)

作者单位:(北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

通讯作者:张根明, E-mail: zhangenming@163.com

时间不明;(4)不满足干预措施,或联用其他干扰措施,如中药、针灸等;(5)结局指标不相符;(6)文献标题与内容不相符。

1.3 文献检索 检索方式:研究者依次检索以下数据库:CNKI、Wanfang、VIP、CMB、Pubmed、Embase、Cochrane Library,中文检索词:①“依达拉奉”or“必存”②“脑梗死”or“脑血栓”or“脑梗死”or“缺血性卒中”or“缺血性卒中”or“缺血性脑病”③“丹参注射液”,英文检索词:①“salvia miltiorrhiza injection”②edaravone③“cerebral infarction”or“stroke”or“ischemic stroke”。文献检索时间截止至2019年8月。

1.4 资料提取 由2位研究员独立提取有效数据,双方交叉核对,若有分歧,通过讨论协商解决或征求第3方意见。

1.5 质量评价 参照Cochrane手册5.1.0制定的RCT质量评价量表(Risk of Bias Table),对文章纳入的每项研究作出以下7项评价:①随机序列产生;②分配隐藏;③对研究者与受试者施盲;④研究结局盲法评价;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。并采用RevMan5.3软件绘制偏倚风险图及风险评估图。

1.6 统计学处理 运用RevMan5.3软件对提取数据进行Meta分析。二分类变量用比值比(OR),连续型变量用均数差(MD),二者均用95%可信区间(CI)。显著性水准设为 $\alpha=0.05$ 。异质性采用Q检验或 I^2 检验,当异质性较小($P>0.1, I^2\leq 50\%$)时,采用固定效应模型,反之则用随机效应模型。采用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出中文文献181篇,英文文献0篇,剔除重复文献59篇,阅读文献标题、摘要后排除文献82篇,下载并阅读全文后剔除文献28篇,最后纳入文献12篇(见图1)。

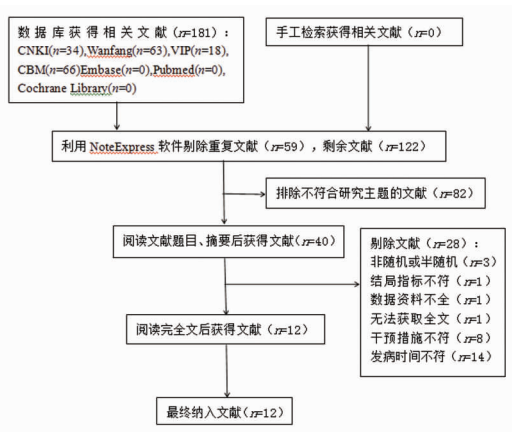


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献特征 共纳入12篇文献^[8-19],共1009例患者。魏林节^[19]将RCT设为下列3组:常规治疗+依达拉奉+丹参注射液、常规治疗+依达拉奉、常规治疗+丹参注射液,以常规治疗+依达拉奉+丹参注射液为治疗组,以常规治疗+依达拉奉或常规治疗+丹参注射液为对照组进行Meta分析,因此本次Meta分析共纳入13项研究(见表1)。

2.3 纳入文献质量 纳入的12篇文献均采用随机分组,其中5篇文献^[8-11,13]提出使用随机数字表,无文献描述分配隐藏及盲法,4篇文献^[9,11,13,19]存在选择性报告,12篇文献结局数据均完整,均未描述其他偏倚(见图2、图3)。

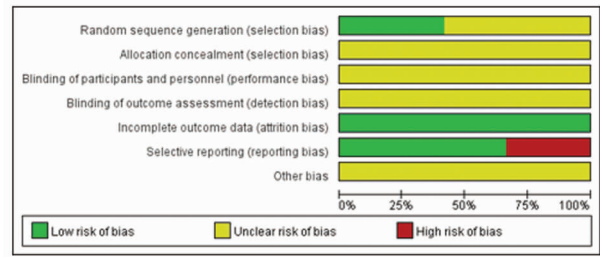


图2 偏倚风险图

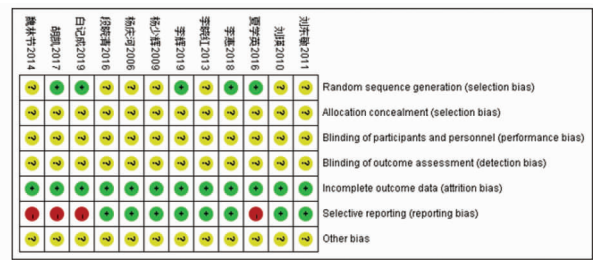


图3 偏倚风险总结图

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 有9项研究^[8,10,12-18]报道了总有效率,经异质性检验 $P=0.95, I^2=0\%$,表示各研究间无异质性,采用固定效应模型。结果显示:两组疗效比较,差异有统计学意义[OR=5.56,95%CI(3.43,9.00),Z=6.98(P<0.00001)](见图4)。

2.4.2 神经功能缺损评分 10项研究^[8-12,14-18]报道了神经功能缺损评分,其中有5项研究^[8-11,14]采用美国国立卫生院神经功能缺损评分量表(NHSS),4项研究^[12,15,17]采用第四届全国脑血管病学术会议通过的神经功能缺损程度评分量表(CSS),1项研究^[18]采用欧洲卒中评分量表(ESS)。分别对采用NHSS、CSS评分的研究进行Meta分析,两者均存在异质性,前者 $P<0.00001, I^2=98\%$,后者 $P=0.02, I^2=69\%$,均采用随机效应模型,结果显示:治疗组NHSS评分及CSS评分均低于对照组,差异有统计学意义。前者[MD=-5.90,95%CI(-8.61,-3.18),Z=4.25(P<0.0001)],后者[MD=-6.26,95%CI(-8.51,-4.01),Z=5.46(P<0.00001)](见图5、图6)。

2.4.3 日常生活能力评分 有3项研究^[8,9,11]报道了ADL评分,异质性检验 $P=0.0010, I^2=86\%$,表示各研究间异质性较大,采用随机效应模型。结果显示:治疗组ADL评分明显高于对照组,差异有统计学意义[MD=20.81,95%CI(16.82,24.79),Z=10.23(P<0.00001)](见图7)。

2.4.4 Hey水平 共4项研究^[8,9,19]报道了Hey水平,异质性检验 $P=0.0001, I^2=86\%$,表示各研究间异质性较大,采用随机效应模型。结果显示:治疗组Hey水平明显低于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.59,95%CI

(-3.34, -1.84), $Z=6.74(P<0.00001)$](见图 8)。

2.4.5 脑梗死体积 共 3 项研究^[9,19]报道了脑梗死体积,异质性检验结果示 $P=0.93, I^2=0\%$,表明各研究间无异质性,采用固定效应模型。结果显示:治疗组脑梗死体积明显小于对照组,差异有统计学意义[MD = -4.40, 95% CI (-4.85, -3.96), $Z=19.50(P<0.00001)$](见图 9)。

2.4.6 安全性评价 有 7 项研究^[10-13,15,17,18]报道了不良反应,其中 2 项研究^[11,12]表示未出现不良反应。5 项研究^[10,13,15,17,18]对药物不良反应出现的具体情况进行了描述,

其中治疗组 14 例:恶心、呕吐 4 例,谷丙转氨酶异常 3 例,皮肤发热感 3 例,颜面潮红 2 例,心悸、头晕 2 例;对照组 6 例:恶心、呕吐 3 例,谷丙转氨酶异常 3 例。各研究间无异质性($P=0.41, I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示两组间差异无统计学意义[OR = 2.20, 95% CI (0.88, 5.47), $Z=1.69(P=0.09)$](见图 10)。

2.4.7 发表性偏倚评价 漏斗图以 OR 值 5.56 为中心,各项研究呈均匀分布,提示所纳研究存在发表偏倚可能性较小(见图 11)。

表 1 纳入研究基本特征

作者	发表年份	疗程(天)	发病时间(≤72h)	样本量(例)		干预措施		结局指标	随机方法	不良反应
				治疗组	对照组	治疗组	对照组			
李辉 ^[8]	2019	14	72	35	35	R + Y + D	R + Y	①②③④	随机数字表	未提及
白记成 ^[9]	2019	14	72	44	44	R + Y + D	R + Y	②③④⑤	随机数字表	未提及
李惠 ^[10]	2018	14	3	40	40	R + Y + D	R + Y	①②	乱数表	有
胡凯 ^[11]	2017	14	3	44	44	R + Y + D	R + D	②③	随机数字表	无
李晓红 ^[12]	2013	14	72	15	15	R + Y + D	R + D	①②	不详	无
夏学英 ^[13]	2016	14	72	60	60	R + Y + D	R + Y	①	随机数字表	有
段晓清 ^[14]	2016	14	72	45	45	R + Y + D	R + Y	①②	不详	未提及
刘东敏 ^[15]	2011	14	72	34	32	R + Y + D	R + D	①②	不详	有
刘瑛 ^[16]	2010	14	24	36	35	R + Y + D	R + D	①②	不详	未提及
杨少辉 ^[17]	2009	14	72	60	60	R + Y + D	R + D	①②	不详	有
杨庆河 ^[18]	2006	14	72	35	35	R + Y + D	R + D	①②	不详	有
魏林节 A ^[19]	2014	14	72	20	20	R + Y + D	R + D	④⑤	不详	未提及
魏林节 B ^[19]	2014	14	72	20	20	R + Y + D	R + Y	④⑤	不详	未提及

注:R:常规治疗;Y:依达拉奉;D:丹参注射液;①总有效率;②神经功能缺损评分;③日常生活能力评分;④Hey 水平;⑤脑梗死体积

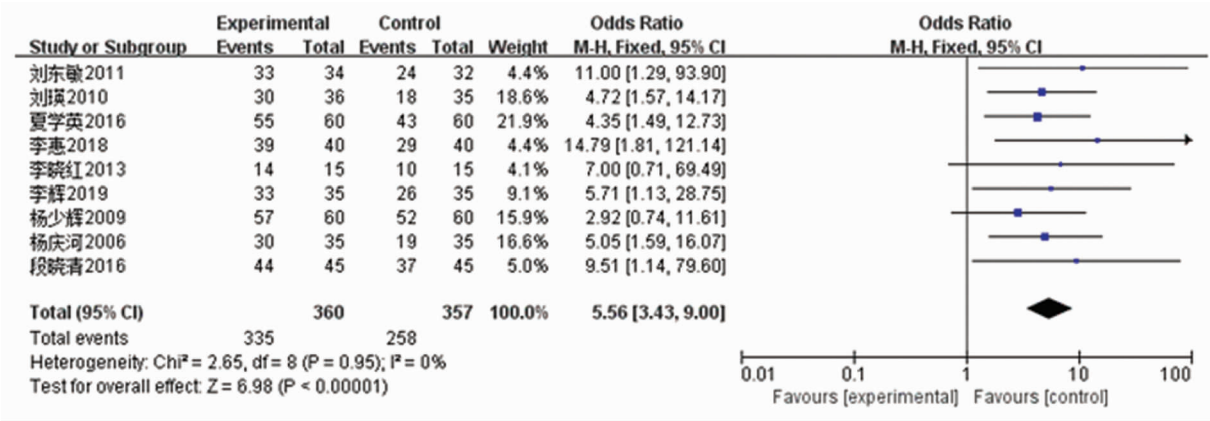


图 4 总有效率森林图

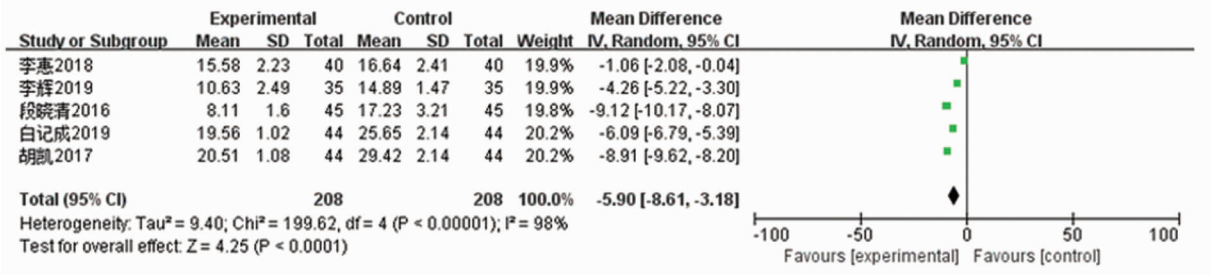


图 5 NIHSS 评分森林图

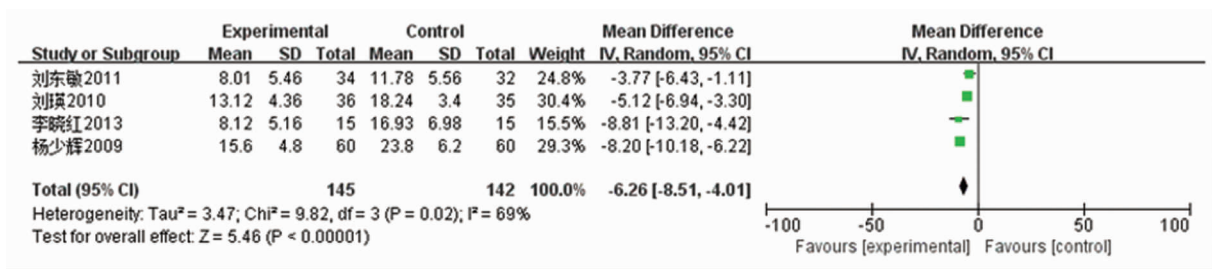


图6 CSS评分森林图

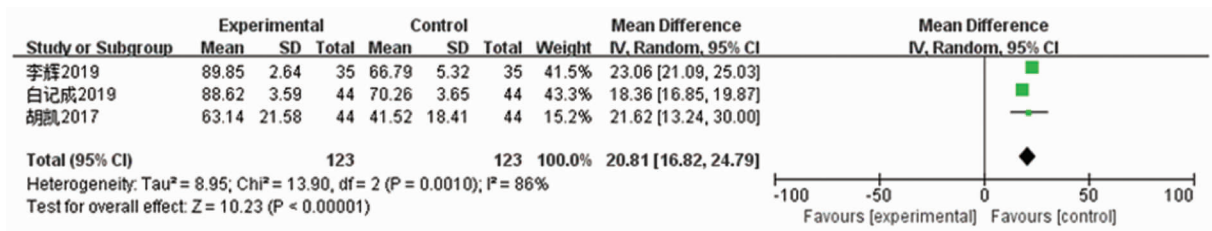


图7 ADL评分森林图

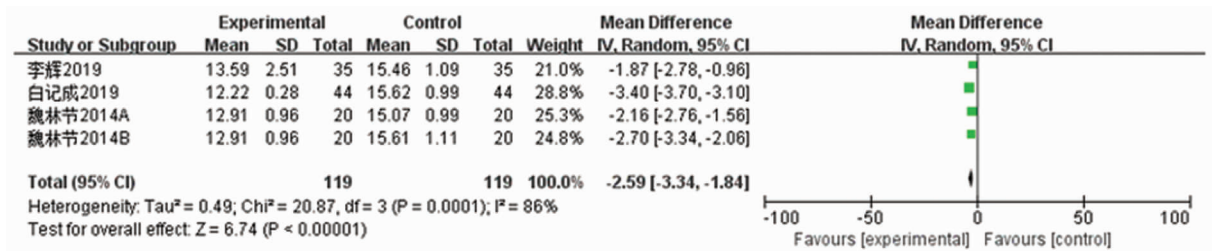


图8 Hey水平森林图

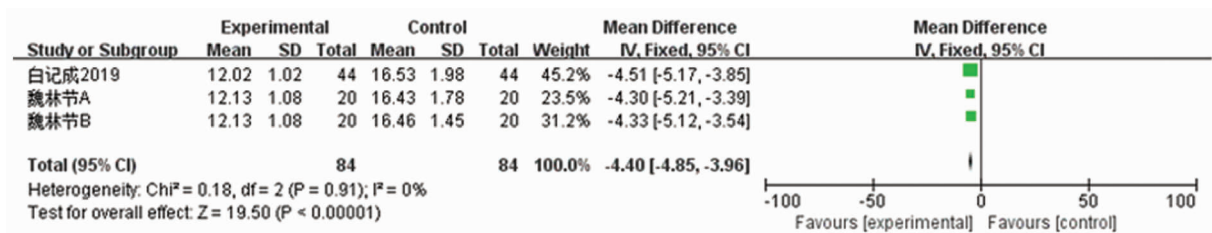


图9 脑梗死体积森林图

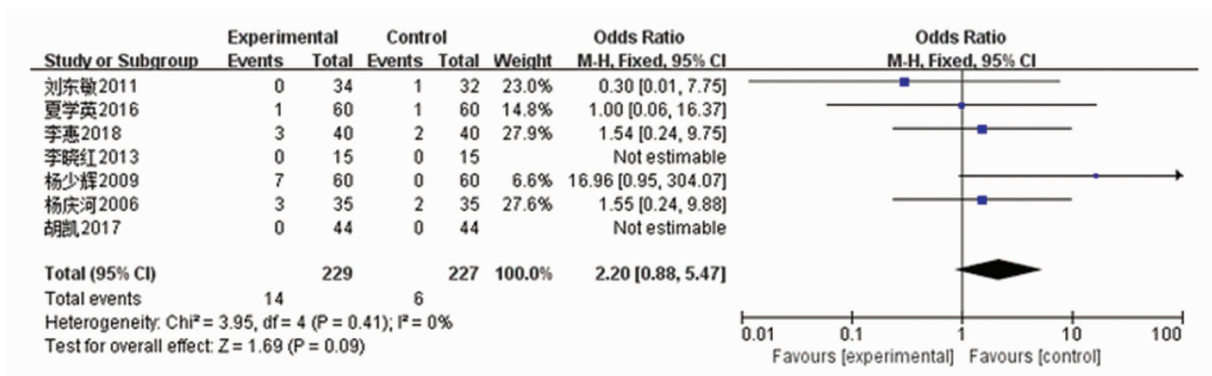


图10 不良反应森林图

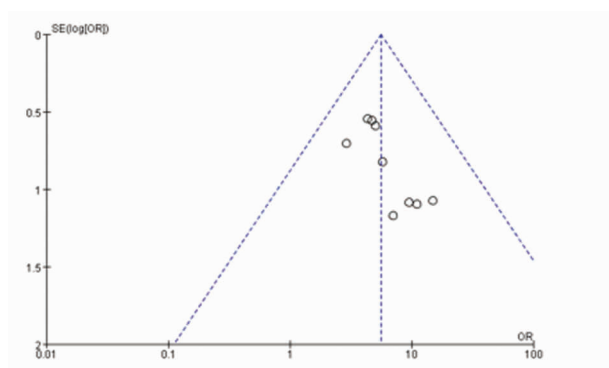


图9 偏倚漏斗图

3 讨论

急性脑梗死发生后可引起体内一系列病理生理改变,如大量氧自由基释放、缺血再灌注损伤、炎症反应等,最终导致脑细胞水肿和凋亡^[20]。病损区域由中心坏死区和周围缺血半暗带构成,其中中心坏死区神经元的损伤不可逆转,而缺血半暗带的神经元功能尚存。挽救缺血半暗带的基本途径是恢复缺血区域的血供及对缺血脑组织的脑保护^[21]。依达拉奉作为脑保护剂,是一种新型自由基清除剂和抗氧化剂,不仅可清除活性氧分子、抑制脂质过氧化、减轻血管内皮损害,还具有提高神经元耐缺氧能力、抑制脑水肿、抑制迟发性神经元凋亡等作用,从而有效保护患者的神经功能^[22]。丹参注射液具有活血化瘀的功效,现代药理研究表明^[23],丹参包含丹参酮、丹酚酸、丹参单体 IH764-3 三种活性成分,其中丹参酮具有扩张血管、改善微循环、抑制血小板聚集和抗血栓形成等作用,丹酚酸具有抗脂质过氧化和清除自由基作用,并可保护受损细胞膜。两药作用机制虽有差异,但在治疗 ACI 方面有协同作用,共同促使缺血半暗带的神经功能修复。

评估 ACI 患者的神经功能缺损对临床用药及判断预后具有指导意义,常用评价工具有 NIHSS 评分、CSS 评分、ESS 评分 3 种,其中 NIHSS 评分应用最广。不同量表的评价体系之间存在差异,可影响各研究间神经功能评价的一致性,日后临床应采用统一量表进行评价以提高评价标准的一致性。ADL 量表是患者为满足日常生活的需要每日所进行的必要活动,包括患者日常自理活动和功能性移动,可用于患者康复疗效的评价^[24]。有研究发现,Hcy 是发生动脉粥样硬化的独立危险因素之一^[25],它可通过破坏机体凝血机制、损伤血管、刺激血管平滑肌细胞增生,促使动脉粥样硬化形成,进而导致脑梗死的发生^[26]。

本次研究共对 12 篇文献进行了 meta 分析,结果表明,依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死可以显著提高临床疗效,改善患者神经功能缺损,提高患者生活质量,降低 Hcy 水平,缩小脑梗死体积。在安全性方面,依达拉奉与丹参注射液联合使用和单用一种药物相比,二者无统计学差异,前者并未提高不良反应发生率,且两组不良反应均轻微,表明其安全性较好。

提示某种干预措施有效或疗效更佳(阳性结果)的文章易被发表,而疗效较差或无效(阴性结果)的文章不易被发表,此即发表性偏倚。漏斗图是评价发表性偏倚的常用方法,其常以效应值(OR/RR 值)为横轴,以样本量为纵轴。图形的对称程度与发表性偏倚存在的可能性呈负相关。图 9 显示,各研究结果的分布大致对称,提示纳入研究存在发表性偏倚的可能性较小。但受到纳入文献质量限制,本次研究结果的证据强度尚有待提高。因此,本次研究结论仅可为临床提供参考,日后仍需更多高质量 RCT 验证本研究。

【参考文献】

- [1] Wang K, Zhang D, Wu J, et al. A comparative study of Danhong injection and Salvia miltiorrhiza injection in the treatment of cerebral infarction; A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(22): e7079.
- [2] Liu S, Wang K, Duan X, et al. Efficacy of danshen class Injection in the treatment of acute cerebral infarction; a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 3: 5814749.
- [3] Dong MX, Hu QC, Shen P, et al. Recombinant tissue plasminogen activator Induces neurological side effects independent on thrombolysis in mechanical animal models of focal cerebral infarction; a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158848.
- [4] 王秀菊. 急性脑梗死治疗进展 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(08): 1200-1207.
- [5] 陈岩. 丹参注射液与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床疗效分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(2): 174-175.
- [6] 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, (6): 60-61.
- [7] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, (6): 62-64.
- [8] 李辉. 依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死的效果 [J]. *中国现代医学*, 2019, 31(4): 27-28.
- [9] 白记成. 急性脑梗死联合丹参注射液与依达拉奉治疗的临床疗效 [J]. *黑龙江医药*, 2019, 32(2): 307-309.
- [10] 李惠, 陈小丹. 丹参注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者的疗效及对血液流变学的影响 [J]. *锦州医科大学学报*, 2018, 39(2): 79-81.
- [11] 胡凯. 依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(6): 15-17.
- [12] 李晓红. 依达拉奉注射液辅助急性脑梗死临床观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(4): 54-55.
- [13] 夏学英. 丹参注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(16): 63-64.
- [14] 段晓清, 乔美丽, 侯彩霞. 丹参注射液与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *饮食保健*, 2016, 3(10): 60.
- [15] 刘东敏, 徐凡叶, 陈美芳. 丹参注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死 34 例 [J]. *现代中医药*, 2011, 31(4): 3-5.
- [16] 刘瑛, 冯默, 龙倩. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清 SOD、S-100 β 蛋白的影响 [J]. *中南药学*, 2010, 8(10): 788-791.
- [17] 杨少辉, 崔学军, 宋洪波. 依达拉奉注射液对急性脑梗死自由基的影响 [J]. *中国医刊*, 2009, 44(12): 33-34.
- [18] 杨庆河, 林峰, 吴华. 必存治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. *重庆医学*, 2006, 35(1): 72, 85.
- [19] 魏林节, 冯国君, 董红让, 等. 丹参注射液与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27(1): 58-60.
- [20] 曹杰, 张培, 刘晨辰. 阿加曲班联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效的 Meta 分析 [J]. *微循环学杂志*, 2018, 28(3): 51-57.
- [21] 王妍, 许能贵, 曹月红. 丹红注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死有效性及安全性系统评价 [J]. *医药导报*, 2016, 35(7): 780-788.
- [22] Ke J, Jing M. Analysis of treatment effect of urinary kallidinogenase combined with edaravone on massive cerebral infarction [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(2): 155-158.
- [23] 柳丽, 张洪泉. 丹参活性成分的现代中药药理研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2003, (6): 1-4.
- [24] 彭华, 彭兴梅, 海洁, 等. 日常生活活动能力量表在脑卒中患者康复过程中的临床使用情况调查 [J]. *护理实践与研究*, 2019, 16(4): 14-16.
- [25] 包春春. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉硬化的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(7): 875-876.
- [26] 郭会艳. 脑梗死患者 D 二聚体与血清同型半胱氨酸水平变化及检测的临床意义 [J]. *临床检验杂志(电子版)*, 2019, 8(3): 170.