

灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的 Meta分析^{*}

蔡业峰 张新春 郭建文 欧爱华 梁伟雄 黄燕 黄培新

广东省中医院神经内科 (广州 510120)

【摘要】目的 评价灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期的临床疗效和安全性。方法 通过检索国内外数据库,收集关于灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的文献,评价其研究质量并提取数据,采用 RevMan4.2软件进行 Meta分析。结果 共纳入 16篇文献,共计患者 1 337例。两组治疗前后临床疗效比较:按对照措施分临床亚组时,OR_{合并} = 3.75 [95% CI 2.70, 5.20],显著性检验 $Z = 7.88, P < 0.00001$ 。按高低剂量分临床亚组时,OR_{合并} = 3.60 [95% CI 2.59, 6.00],显著性检验 $Z = 7.61, P < 0.00001$;两组治疗前后神经功能缺损改善情况比较:WMD_{合并} = - 3.39 [95% CI - 4.83, - 1.95],显著性检验 $Z = 4.60, P < 0.00001$ 。结论 灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期有统计学意义,临床上具有提高缺血性中风急性期有效率、改善神经功能缺损的作用。但由于纳入研究质量普遍较低,存在潜在的发表偏倚,均不同程度降低了该 Meta分析结论的可靠性,故尚需进行设计严格的多中心大样本随机对照试验证实其临床有效性和安全性。

【关键词】 灯盏细辛注射液 缺血性中风急性期 Meta分析

灯盏细辛注射液是从盛产于云南省的中药灯盏花中分离得到的酚酸类化合物,有效成分为二咖啡酰奎宁酸和 4,5,6-三羟基黄酮-7葡萄糖醛酸甙^[1]。灯盏细辛注射液经药理研究证明^[2,3-4],具有扩张血管、增加动脉流量,降低血管阻力并有效地提高微循环灌注,增加心肌、脑组织的血液供应,有利于建立侧支循环,改善梗死区的血氧供应,促进梗死区的功能恢复。在国内大量地应用于缺血性中风患者急性期的治疗。本研究利用循证医学 Meta分析的方法,对国内外发表的灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期临床疗效的文献进行严格的方法学质量评价和 Meta分析,以进一步评价灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期的临床疗效和安全性,并系统回顾与总结该类临床试验的研究质量和存在的问题。

1 资料与方法

1.1 文献检索 国内外发表的、研究灯盏细辛注射液治疗中风病临床疗效的随机对照文献。数据库:国外(语种限制为英文):Medline 光盘数据库(1966~2006.5),EMBase 光盘数据库(1984~2006.5),Cochrane Library。国内:中国生物医学文献数据库(CBM,1979~2006.10),中国学术期刊全文数据库(CNKI,1994~2006.10)和中文科技期刊全文数据库(VIP,1989~2006.10)。检索方法:国外数据库以

“Fleabane Injection”为主题词。国内数据库以“灯盏细辛注射液 AND 中风 OR 脑梗塞 OR 脑栓塞”为主题语。

1.2 纳入标准 诊断明确:第一诊断为急性缺血性中风或急性脑梗死、脑栓塞,发病时间 < 7 d,有明确的中医病名诊断标准(中风)和(或)西医诊断标准(脑梗死、脑血栓形成、腔隙性脑梗死等),且为国家、教科书或省级以上学术会议制订的、较为公认的诊断标准,并全部经 CT、MR 等影像学证实者。组间均衡性较好,有可比性。用药疗程 > 14 d,且有明确且较为公认的疗效评价标准(符合全国第二或第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准或国家级中医药相关临床疗效评分标准)。随机:按 Cochrane 系统评价者手册中的标准进行,即文中只要提到随机二字便纳入。

1.3 排除标准 同名不同药者(包括相同组成的汤剂及其他自制制剂者);合并用药对疗效有明显影响者;随机方法明显错误者。

1.4 文献评价方法 由两名评价员按 Cochrane 中心的文献质量评价 JADAD 评分的 7 分计分法^[5](1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量),对纳入的所有随机对照试验(RCT)文献进行随机化、盲法、随访 3 部分内容的质量评分。每部分积分按照附表标准划分为 0~2 分,总积分为 0~7 分。1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。若有分歧,通过与第三方共同讨论解决。

1.5 研究方法

1.5.1 疗效指标的选择 有效率:国内常用的为综合肌力、日常生活能力和症状改善几方面的复合指标,

^{*} 国家“十五”科技攻关重点项目(编号:2001BA701A12b,2004BA721A02),国家“十一五”科技支撑计划(编号:2006BA104A02)

通讯作者:广东省中医院脑血管病中心主任,教授,博导,项目负责人。电话:13380068906, E-mail: strokectm15@yahoo.com.cn

如痊愈、显效、进步、无变化、恶化、死亡等，一般分为 4~6 级，而 Meta 分析目前只能进行连续性变量和二分变量数据的合并分析，根据临床实际，我们将痊愈、显效、进步合并为有效，其余合并为无效；神经功能缺损计分；病死率。

1.5.2 Meta 分析 采用 Cochrane 国际协作组织提供的 Review Manager(RevMan Ver 4.2) 软件进行。

1.6 统计学方法 二分变量的资料使用计算合并的 OR 值，计量资料采用 WMD 法。根据临床上用药剂量的高低、不同的对照措施把各研究分为不同的临床亚组。然后进行统计学异质性检验，当试验结果同质性较好时 ($P > 0.05$)，采用固定效应模型 (fixed effects model) 合并效应量，反之用随机效应模型 (random effects model)。

2 结果

2.1 文献的一般情况 Cochrane Library, Medline 等国外数据库未检索到相关文献。国内共检索到随机对照试验 63 篇。剔除不符合诊断标准或疗效评价标准、随机方法错误、组间不平衡等的文献，最后符合纳入标准的文献共 17 篇，其中有 2 篇文献内容雷同，只取 1 篇，故共纳入 16 篇文献。按 Cochrane 中心的文献质量评价 JADAD 评分的 7 分计分法，其中有 2 篇为 4 分、14 篇为 2 分，平均 2.25 分。其中 2 篇文献提到具体随机方法，1 篇^[6]用随机数字表法，1 篇^[7]用简单随机法，其他文献则仅提到“随机”字样，但均未提到具体随机方法；所有文献均未做到随机方案的隐藏和盲法；无一研究报道试验结束时的病死率、生活质量、退出或失访情况以及进行不少于 3 个月的随访。16 篇文献共纳入患者 1 337 例，治疗组 672 例，对照组 655 例，所有文献治疗前两组间在性别、年龄、病情轻重、病程等方面均差异无显著性。

对照组的的治疗方法：1 篇为基础治疗，10 篇为基础治疗加用复方丹参注射液或丹参注射液，2 篇为基础治疗加用川芎嗪注射液，1 篇为基础治疗加用葛根素注射液，1 篇为基础治疗加用维脑路通注射液，1 篇为基础治疗加用血塞通注射液。

灯盏细辛注射液的用量：高剂量 (40 ml/d 及以上) 4 篇，低剂量 (每天用量小于 40 ml/d) 12 篇。

2.2 Meta 分析的结果

2.2.1 有效率 不同对照措施情况下治疗缺血中风急性期的疗效分析见表 1。

2.2.2 高低剂量灯盏细辛注射液治疗缺血中风急性期疗效分析 见表 2。

2.2.3 神经功能缺损计分的分析 共有 7 篇文献在疗效评价时报道了治疗前后神经功能缺损计分的结果，综合分析提示：异质性检验， $X^2 = 21.46$ ， $df = 6$ ， $P = 0.002$ ，统计学上两组存在异质性，据以上分析排除临

床异质性后可用随机效应模型进行 Meta 分析。具体结果见表 3。

表 1 不同对照措施情况下的灯盏细辛注射液治疗缺血中风急性期的疗效分析

对照措施情况	OR	OR 的 95% CI	Z 值经验	P 值
基础治疗 (1 篇)	5.09	0.98, 26.43	1.94	0.05
加用复方丹参或丹参 (10 篇)	2.99	2.04, 4.39	5.59	<0.000 01
加川芎嗪 (2 篇)	3.61	0.99, 13.11	1.95	=0.05
加用维脑络通 (1 篇)	10.23	3.39, 30.90	4.12	<0.000 1
加用血塞通 (1 篇)	4.75	0.48, 46.91	1.33	=0.18
加用葛根素 (1 篇)	9.75	1.16, 82.11	2.09	=0.04
合计 (16 篇)	3.75	2.70, 5.20	7.88	<0.000 01

表 2 高低剂量的灯盏细辛注射液治疗缺血中风急性期的疗效分析

剂量高低	OR	OR 的 95% CI	Z 值经验	P 值
高剂量 (4 篇)	3.79	1.97, 7.31	3.98	=0.000 1
低剂量 (12 篇)	3.53	2.41, 5.17	6.50	<0.000 01
合计 (16 篇)	3.60	2.59, 6.00	7.61	<0.000 01

表 3 灯盏细辛注射液治疗缺血中风急性期神经功能改善的 Meta 分析 (随机效应模型)

研究者	治疗组		对照组		Weight (%)	WMD (95% CI)
	n	$\bar{x}(s)$	n	$\bar{x}(s)$		
陈利英 (2003)	40	12.11 (8.88)	40	14.76 (9.42)	8.36	-2.65 (-6.66, 1.36)
孙健 (2004)	30	10.88 (1.06)	30	16.01 (0.89)	22.89	-5.13 (-5.63, -4.63)
杨智慧 (2004)	80	12.02 (8.79)	80	14.31 (8.39)	13.07	-2.29 (-4.95, -0.37)
郭晓燕 (2005)	32	12.63 (6.84)	32	16.01 (8.65)	8.89	-3.38 (-7.20, 0.44)
黄晓芸 (2005)	30	8.79 (4.54)	30	11.87 (5.23)	13.90	-3.08 (-5.56, -0.60)
吉凤 (2006)	50	12.91 (5.18)	50	17.31 (6.23)	15.00	-4.40 (-6.65, -2.15)
汤永新 (2006)	50	5.02 (4.76)	50	6.73 (3.71)	17.88	-1.71 (-3.38, -0.04)
合计	312		312		100.00	-3.39 (-4.83, -1.95)

显著性检验 $Z = 4.60$ ， $P < 0.000 01$ ，差异有显著性，提示治疗组神经功能缺损好转程度优于对照组

2.2.4 灯盏细辛注射液降低中风患者病死率的分析 本研究纳入的文献中均未报道病死率，故未进行 Meta 分析。

2.3 敏感性分析 Cochrane 系统评价手册中对随机对照试验的质量分级是按照随机方案隐匿的质量来划分的，本研究纳入的临床试验对随机分配方案的隐匿均无描述，按此标准均属同级，故无法进行剔除低质量研究后的敏感性分析。

2.4 发表性偏倚的检测 倒漏斗图显示两侧不对称，

提示纳入的文献存在发表性偏倚,这可能与阴性结果的文章不易发表、纳入的文献研究的方法学质量低下有关。

3 讨论

3.1 临床疗效 临床总有效率及神经功能缺损评分比较的 Meta分析结果均显示灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期有统计学意义,95% CI具有较好精密度,敏感性分析亦显示 Meta分析结果较为稳定可靠。因此,灯盏细辛注射液具有提高缺血性中风急性期有效率、改善神经功能缺损的作用。根据高低剂量进行的亚组分析,高剂量 OR 值 (3.79) 略大于低剂量 OR 值 (3.53),提示较高剂量灯盏细辛注射液可能对缺血性中风急性期疗效更佳。但在纳入文献中无一研究报道试验结束时的病死率、日常生活能力、生活质量,提示目前结果尚不能确定灯盏细辛注射液是否可改善缺血性中风急性期患者病死率、日常生活能力、生活质量等结局指标。此外,缺血性中风病是一个容易反复发作的疾病,因此中风的复发率也是中风病的一个远期结局指标,但纳入文献中没有一篇文献进行治疗后的长期随访,故也不能判断灯盏细辛注射液是否能够减少中风的复发率。这些都有待进一步通过高质量大样本的随机对照双盲试验进行验证。

3.2 安全性分析 共有 4 篇文献报道了灯盏细辛注射液在治疗过程中出现了副作用,其中出现头晕、心悸各 1 例^[8],皮肤瘙痒、皮肤潮红各 2 例^[9],胸闷、头胀^[10] 2 例,四肢关节疼痛、低热 1 例^[10],头晕、恶心 2 例^[11]。但均未出现肝、肾功能损害、致残、致死等严重不良事件。提示缺血性中风急性期使用灯盏细辛注射液安全性较高。此外,病死率是一个反映药物安全性的重要指标,由于尚无相关文献报道,因此无法判断灯盏细辛注射液是否可影响缺血性中风急性期的病死率。

3.3 异质性原因分析 Meta分析过程中,笔者考虑到对照组措施不同可能是导致临床异质性的最重要因素,并以此分层进行亚组分析,统计结果(见表 1)显示出了由此导致的临床疗效差异。另外还有一些因素也可能导致临床异质性,主要包括疗程、用量、药品生产厂家、纳入研究质量及研究对象的基线状况不完全一致等,但上述因素数据不全或难以量化,故本 Meta分析暂无法定量分析由此可能导致的临床异质性。

3.4 影响 Meta分析结论的因素 纳入研究质量较低是影响本 Meta分析结论的一个最重要原因:多数研究随机方法不明确,均不进行随机分配方案隐藏;所有研究无病例脱落及剔除标准;所有研究均未采用

盲法;所有试验均未介绍研究者及患者依从性情况;大部分研究随访时间不明确;纳入研究样本数偏低,均未进行样本数估算;统计分析均不进行可信区间估计。另外,待评价研究的出现、发表性偏倚的存在也可能成为影响该 Meta分析结论的因素。

由于纳入研究质量普遍较低,某些导致临床异质性的方面难以量化分析,以及待评价研究、发表性偏倚等因素的影响,均在不同程度降低了该 Meta分析结论的可靠性。要进一步验证灯盏细辛注射液治疗缺血性中风急性期的疗效及安全性,尚需进行设计合理、执行严格、多中心大样本且随访时间足够的随机对照试验。另外,判效标准选择方面,除了采用病损程度测量等相关指标外,应尽可能的选择与患者关系更大、实用价值更高的判效指标,如病死率、日常活动能力、生活质量评估、中风复发率等,以便更好地验证其疗效及安全性。本 Meta分析无利益冲突。

参考文献

- [1] 徐光,张礼萍,沈慧芬,等.野黄芩甙元及其类似物对蛋白激酶 C 的抑制作用 [J]. 上海医科大学学报, 1993, 20(4): 187 - 191.
- [2] 王锦平. 灯盏花药理作用的研究 [J]. 中成药研究, 1985, 12: 25 - 26.
- [3] 周建中,雷寒,陈运贞,等. 灯盏细辛注射液对自发性高血压大鼠心室及血管重构的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(2): 122 - 125.
- [4] 闰农,刘卓,张树新,等. 云南灯盏花注射液治疗缺血性心脏病 120 例临床研究 [J]. 中国急救医学, 1997, 17(6): 26 - 28.
- [5] 龙波,陈玉成,陈怀生. 葛根素治疗冠心病心绞痛的临床研究文献评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(5): 333 - 336.
- [6] 陈利英. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中华综合医学杂志, 2003, 5(11): 32 - 33.
- [7] 黄晓芸,丁燕晶,方浩威. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(15): 1964 - 1965.
- [8] 杨智慧,徐喆. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 包头医学院学报, 2004, (2): 122 - 123.
- [9] 汤永新,范波胜,赵学忠,等. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 广东医学, 2006, 27(5): 752 - 753.
- [10] 周少珑,刘希超,罗毅,等. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死 42 例的疗效观察及副作用观察 [J]. 海南医学, 2002, 13(11): 21 - 22.
- [11] 吉凤. 灯盏细辛注射液治疗腔隙性脑梗死的疗效观察 [J]. 广西医学, 2006, 28(1): 54 - 55.

(收稿日期:2007-04-19 编辑 庄晓文)

《广东医学》欢迎您订阅、投稿、刊登广告