

冠脉内注射阿昔单抗用于急性冠脉综合征经皮介入治疗的Meta分析^Δ

尹晴^{1,2*}, 屠伟峰^{2#}, 马亚平³, 张乃丽¹, 许四洋⁴(1.南方医科大学, 广州 510015; 2.广州军区广州总医院, 广州 510010; 3.深圳翰宇药业股份有限公司, 广东深圳 518057; 4.南方医科大学图书馆, 广州 510015)

中图分类号 R452 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)16-1468-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.07

摘要 目的:系统评价阿昔单抗冠脉内应用与静脉内应用在急性冠脉综合征(ACS)经皮介入治疗(PCI)中的疗效和安全性。方法:计算机检索Pubmed、EMbase、OVID、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和中文科技期刊数据库,纳入冠脉内与静脉内应用阿昔单抗在ACS的PCI治疗中的所有随机对照试验(RCTs)。按照Cochrane系统评价方法进行评价和资料提取后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,包括3 343例患者。Meta分析结果显示,与阿昔单抗初始剂量常规静脉给药相比,阿昔单抗初始剂量冠脉内给药能降低给药后主要不良心脏事件发生率[RR=0.57, 95%CI(0.38, 0.88), $P=0.01$]、再次心肌梗死发生率[RR=0.63, 95%CI(0.41, 0.96), $P=0.03$]、靶血管血运重建发生率[RR=0.51, 95%CI(0.33, 0.80), $P<0.01$];但对于死亡率两组相当,差异无统计学意义[RR=0.77, 95%CI(0.55, 1.07), $P=0.12$]。与阿昔单抗初始剂量静脉给药相比,阿昔单抗初始剂量冠脉内给药的轻微出血事件[RR=0.92, 95%CI(0.73, 1.17), $P=0.51$]及严重出血事件[RR=1.26, 95%CI(0.78, 2.02), $P=0.35$]发生率并无明显差异。结论:与常规静脉内给药相比,阿昔单抗初始剂量冠脉内给药能更好地改善接受PCI治疗的ACS患者的临床预后,且不增加出血事件发生率。

关键词 阿昔单抗;急性冠脉综合征;经皮介入治疗;冠脉;静脉;Meta分析

Intracoronary Administration of Abciximab for Acute Coronary Syndrome Patients undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Meta-analysis

YIN Qing^{1,2}, TU Wei-feng², MA Ya-ping³, ZHANG Nai-li¹, XU Si-yang⁴(1.Southern Medical University, Guangzhou 510015, China; 2.Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China; 3.Hybio Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Shenzhen 518057, China; 4.Southern Medical University Library, Guangzhou 510015, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab in percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome (ACS). METHODS: Retrieved from Pubmed, EMbase, OVID, CBM, CNKI and VIP, randomized controlled trials(RCTs)of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab in PCI for ACS were retrieved. According to the criteria of the Cochrane Handbook, and then the extracted data were analyzed by using Rev Man 5.1 software. RESULTS: 7 RCTs involving 3 343 patients. The results of Meta-analysis showed that: compared with intravenous administration, intracoronary administration of abciximab could decrease the major adverse cardiovascular event (MACE) [RR=0.57, 95% CI(0.38, 0.88), $P=0.01$], the incidence of re-infarction (MI) [RR=0.63, 95% CI(0.41, 0.96), $P=0.03$] and revascularization (TVR) [RR=0.51, 95% CI(0.33, 0.80), $P<0.01$]. But for the mortality, there were no significant differences between two groups, there was no statistical significance [RR=0.77, 95% CI(0.55, 1.07), $P=0.12$]. Compared with intravenous administration, intracoronary administration of abciximab resulted in minor bleeding complications [RR=0.92, 95% CI(0.73, 1.17), $P=0.51$] and severe bleeding [RR=1.26, 95% CI(0.78, 2.02), $P=0.35$]. CONCLUSION: Compared with conventional intravenous administration, intracoronary administration of abciximab could improve clinical prognosis of ACS patients receiving PCI treatment, and doesn't increase the incidence of bleeding events.

KEY WORDS Abciximab; Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Coronary artery; Systematic review; Meta-analysis

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是一组

Δ 基金项目:国家高技术研究发展计划重大新药创制专项资助项目(No.2011ZX092021-006)

* 博士研究生。研究方向:围术期心肌保护。E-mail: yinqing255@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士后。研究方向:围术期多器官功能保护。电话:020-36653345。E-mail: wftuyx02@163.com

由急性心肌缺血引起的临床综合征,包括急性心肌梗死和不稳定型心绞痛,患者起病急,危险程度不一。伴随相应操作技术的成熟和规范,以及支架等器械的改进,经皮冠脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)已成为治疗ACS的首选方法^[1-3]。非特异性血小板糖蛋白II b/III a(GP II b/III a)受体拮抗剂阿昔单抗能够竞争性结合到GP II b/III a受体,从而阻碍纤维蛋白原和活化的血小板相结合,阻滞血小板聚集的最

后共同通路。研究^[6-8]证实,阿昔单抗能够降低接受PCI治疗的ACS患者的临床终点事件发生率,改善临床预后。

阿昔单抗的常规用药方式为静脉快速注射初始剂量并继以 ≥ 12 小时持续静脉滴注。有研究^[9-11]提出,以冠脉快速注射初始剂量再继以持续静脉滴注,能够使冠脉血栓局部药物浓度高于静脉快速注射,从而更好地溶解已有血栓,并抑制进一步血栓形成,最终降低死亡、再次心肌梗死(MI)、再次靶血管重建(TVR)等不良心脏事件的发生。但现有研究样本量较小,有些为非随机、追溯性研究,且结果存在分歧或不确定。因此,本研究采用Cochrane系统评价方法,对所有公开发表阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药在ACS患者的PCI治疗中应用的随机对照试验(RCT)进行Meta分析,以期对其疗效及安全性获得客观评价。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型:本研究仅纳入RCT,无论其是否采用分配隐藏或采用盲法进行处理,不受语种及发表时间限制。

1.1.2 研究对象:ACS进行PCI治疗的患者。种族、国籍、年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施:试验组由冠脉内快速注射初始剂量阿昔单抗,对照组由静脉快速注射初始剂量阿昔单抗,在初始剂量后均继续静脉持续滴注阿昔单抗。

1.1.4 结局指标:疗效指标包括主要不良心脏事件(Major adverse cardiovascular event, MACE)发生率、死亡率、MI发生率、TVR发生率。安全性指标包括轻微出血事件以及严重出血事件的发生率。

排除用药期间两药互换的研究;动物实验和细胞组织研究;ACS仅应用阿昔单抗,而未进行PCI手术的患者;行PCI治疗的非ACS患者;未考察临床终点事件的研究。

1.2 文献检索

1.2.1 数据来源:计算机检索Pubmed、OVID、EMbase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和中文科技期刊数据库(VIP)。检索时间均从建库至2012年9月30日。全面收集关于阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药在ACS的PCI治疗中的RCT。同时,手工检索2012年以来的中文期刊,追查已纳入文献的参考文献,并用Google等搜索引擎在互联网上查找相关文献。

1.2.2 英文检索词:“abciximab”、“ReoPro”、“intracoronary”、“intravenous”、“acute coronary syndrome”、“acute myocardial infarction”、“unstable angina”、“percutaneous coronary intervention”、“randomized controlled trials”;中文检索词:“阿昔单抗”、“冠脉”、“静脉”、“急性冠脉综合征”、“急性心肌梗死”、“不稳定型心绞痛”、“经皮冠状动脉介入术”、“随机对照试验”。

1.3 资料筛选和质量评价

按照“Cochrane Reviewer's Handbook 5.0系统评价员手册”推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量,包括随机方法是否正确、分配隐藏是否充分、是否采用盲法、有无退出/失访、基线是否一致及是否采用意向治疗(ITT)分析,并综合以上各方面给予Jadad评分。1~2分为低质量文献,3~5分为高质量文献。由2名研究者采用盲法对文献质量进行评价,如遇分歧,通过讨论解决。

1.4 统计学方法

Meta分析采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行。首先采用固定效应模型,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,说明研究间具有同质性,模型不变;若 $P < 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,说明研

究间具有异质性,但在可接受的范围内,仍采用固定效应模型进行合并;若 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,说明研究间具有异质性,对其异质性来源进行分析,若无明显临床异质性,可以谨慎采用随机效应模型进行合并分析,若异质性过大则放弃Meta分析,改为描述性分析;必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。计数资料采用相对危险度(RR)作为分析统计量,并计算95%可信区间(CI),同时采用倒漏斗图判断发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

对初检到的文献阅读题目、摘要以及查阅全文,按照纳入与排除标准,最终纳入9篇文献,7项RCT,合计3 343例患者,其中冠脉内注射阿昔单抗组1 687例,静脉内注射阿昔单抗组1 656例。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的质量评价

根据Cochrane协作网推荐的质量评价方法:纳入的7项RCT基线均具有可比性。所有研究均提及“随机”,其中2项研究^[14,17]未明确具体随机方法。除1项研究^[17]未明确外,其他研究均使用了双盲法。所有研究均对退出及失访情况作了报道。除1项研究^[16]外,其他研究均未描述分配隐藏的情况。纳入研究方法学质量评价详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 MACE发生率 6项研究^[9-13,16]比较了两组MACE发生率,共3 556例患者。各研究间有统计学异质性($P = 0.03, I^2 = 58\%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.57, 95% CI(0.38, 0.88), $P = 0.01$],提示阿昔单抗初始剂量冠脉内给药能显著降低MACE发生率。

2.3.2 死亡率 8项研究^[9-14,16-17]比较了两组死亡率,共3 654例患者。各研究间异质性较小($P = 0.09, I^2 = 44\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[RR=0.77, 95% CI(0.55, 1.07), $P = 0.12$],提示阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药相比,对死亡率无明显降低效果。

2.3.3 再次MI发生率 6项研究^[9-14]比较了两组再次MI发生率,共3 469例患者。各研究间无异质性($P = 0.57, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.63, 95% CI(0.41, 0.96), $P = 0.03$],提示阿昔单抗初始剂量冠脉内给药能显著降低再次MI发生率。

2.3.4 TVR发生率 4项研究^[9-10,12-13]比较了两组TVR发生率,共1 552例患者。各研究间无异质性($P = 0.72, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=0.51, 95% CI(0.33, 0.80), $P = 0.004$],提示阿昔单抗初始剂量冠脉内给药能显著降低TVR发生率。

2.3.5 轻微出血事件发生率 4项研究^[9,11,13-14]比较了两组轻微出血事件发生率,共2 923例患者。各研究间无异质性($P = 0.64, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[RR=0.92, 95% CI(0.73, 1.17), $P = 0.51$],提示阿昔单抗初始剂量冠脉内给药不增加轻微出血事件发生率。

2.3.6 严重出血事件发生率 3项研究^[9,11,13]比较了两组严重出血事件发生率,共2 873例患者。各研究间无异质性($P = 0.61, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[RR=1.26, 95% CI(0.78,

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	患者人数		阿昔单抗给药剂量和时间		辅助治疗	结局指标
	ic组	iv组	ic组	iv组		
Iversen A 2011 ^[9]	185	170	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	300~500 mg 阿司匹林 + 300~600 mg 氯吡格雷 + 肝素 10 000 IU	30 d MACE、死亡率、再次 MI、TVR、轻微出血事件、严重出血事件
Eitel I 2011 ^[10]	77	77	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	500 mg 阿司匹林 + 60 U/kg 肝素 + 600 mg 氯吡格雷	6 个月 MACE、死亡率、再次 MI、TVR
Thiele H 2012 ^[11]	1 032	1 033	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	500 mg 阿司匹林 + 50~70 IU/kg 肝素 + 600 mg 氯吡格雷	90 d MACE、死亡率、再次 MI、轻微出血事件、严重出血事件
Thiele H 2008 ^[12]	77	77	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	500 mg 阿司匹林 + 60 U/kg 肝素 + 600 mg 氯吡格雷	30 d MACE、死亡率、再次 MI、TVR、
Gu YL 2010 ^[13]	271	263	0.25 mg/kg 快速 ic 注射	0.25 mg/kg 快速 iv 注射	500 mg 阿司匹林 + 5 000 IU 肝素 + 600 mg 氯吡格雷	30 d MACE、死亡率、再次 MI、TVR、轻微出血事件、严重出血事件
Dominguez-Rodriguez A 2009 ^[14]	25	25	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	300 mg 阿司匹林 + 肝素 + 300 mg 氯吡格雷	住院期间死亡率、再次 MI、轻微出血事件
Iversen AZ 2011 ^[15]	185	170	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	300~500 mg 阿司匹林 + 10 000 IU 肝素 + 300~600 mg 氯吡格雷	1 年 MACE、再次 MI、TVR、死亡
Galache OJ 2006 ^[16]	72	65	0.25 mg/kg 快速 ic 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h iv 滴注	0.25 mg/kg 快速 iv 注射 + 0.125 μg/(kg·min), 12 h 以上 iv 滴注	500 mg 阿司匹林 + 肝素 > 50 U/kg + 300 mg 氯吡格雷	6 个月 MACE、死亡率
Dave RM 2011 ^[17]	25	23	阿昔单抗 ic 注射	阿昔单抗 iv 注射	600 mg 氯吡格雷 + 肝素	30 d 死亡率

注: ic 为冠脉内注射; iv 为静脉内注射

note: ic means intracoronary administration; iv means intravenous administration

表2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	基线是否一致	ITT 分析	退出/失访	Jadad 评分
Iversen A 2011 ^[9]	是	不清楚	双盲	是	不清楚	报道	5
Eitel I 2011 ^[10]	是	不清楚	双盲	是	无	报道	5
Thiele H 2012 ^[11]	是	不清楚	双盲	是	是	报道	5
Thiele H 2008 ^[12]	是	不清楚	双盲	是	无	报道	5
Gu YL 2010 ^[13]	是	不清楚	双盲	是	是	报道	5
Dominguez-Rodriguez A 2009 ^[14]	不清楚	不清楚	双盲	是	不清楚	报道	4
Iversen AZ 2011 ^[15]	是	不清楚	双盲	是	不清楚	报道	5
Galache OJ 2006 ^[16]	是	是	双盲	是	不清楚	报道	5
Dave RM 2011 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	报道	3

2.02), $P=0.35]$, 提示阿昔单抗初始剂量冠脉内给药不增加严重出血事件发生率。

2.4 发表偏倚

以死亡率为指标绘制倒漏斗图, 详见图 7。倒漏斗图显示左右不对称, 提示存在一定程度的发表偏倚。

3 讨论

研究发现, 在 ACS 的病理发生机制上, 血小板聚集扮演了重要的角色, GP II b/III a 受体是血小板血栓形成的最终共同途径, 而 GP II b/III a 受体拮抗剂阿昔单抗能有效阻断这一过程, 从而改善心肌缺血, 降低死亡率及 MI 发生率。美国心脏病学会 (ACC)/美国心脏协会 (AHA) 和欧洲心脏病学会 (ESC) 指南中, 对准备接受导管介入和 PCI 手术的高危 ACS 患者, 推荐使用阿昔单抗辅助治疗^[1-3, 18]。30 d 不良事件的 Kaplan-Meier 曲线显示, 大多数事件发生于治疗的 6 h 内, 而在这个时间里, 初始剂量的快速注射是血药浓度的主要决定因素。初始剂量冠

脉内给药能够潜在地增高冠脉内血栓附近的局部药物浓度, 从而更好地分解已经形成的血栓, 并进一步抑制血栓形成, 可能有益于患者的临床预后。

本 Meta 分析显示, 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药相比静脉内给药能够降低给药后 MACE 发生率、再次 MI 发生率、TVR 发生率, 但两组的死亡率没有明显差异。

研究^[19]发现, 较低浓度的阿昔单抗能够阻止进一步血小板聚集体的形成。然而, 当在较高局部浓度下, 阿昔单抗能够发挥除血小板 GP II b/III a 抑制之外的一些额外效应。例如, 抑制纤溶酶原活化因子抑制剂-1 和 α_2 -抗纤溶酶释放, 以及 α vb3 玻璃黏连蛋白和 Mac-1 受体相互复合。通过调整以上多重途径, 冠脉内快速注射阿昔单抗能够减少受损内皮组织的炎症反应, 从而减少血小板聚集、血栓形成和内膜增生, 最终降低临床再次 MI 发生率。本 Meta 分析中, 冠脉内给予阿昔单抗显著降低给药后再次 MI 发生率, 与多数临床试验的研究结果一

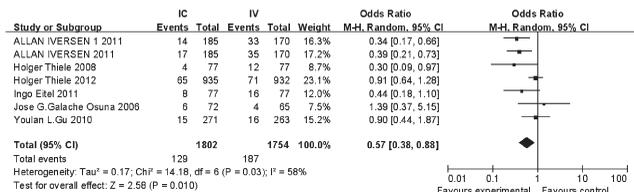


图1 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对MACE发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on the incidence of MACE

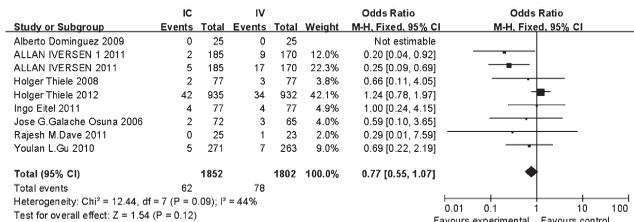


图2 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对死亡率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on mortality

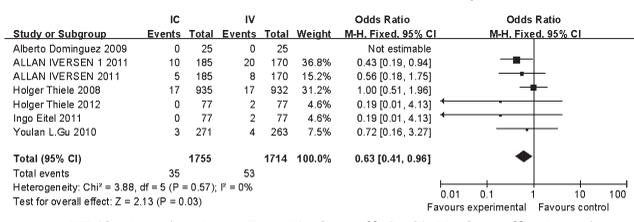


图3 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对再次MI发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on the incidence of MI recurrence

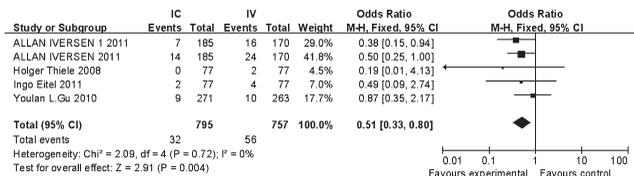


图4 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对TVR发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on the incidence of TVR

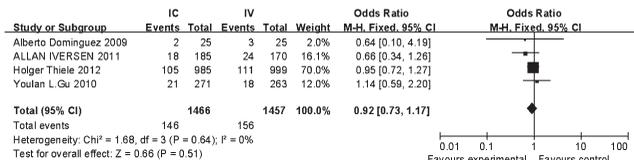


图5 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对轻微出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the effects of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on the incidence of slight bleeding event

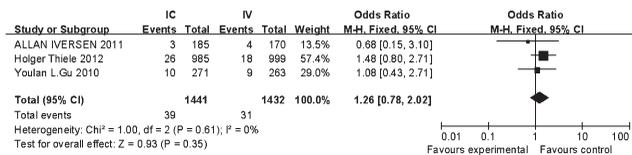


图6 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对严重出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the effects of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on the incidence of severe bleeding events

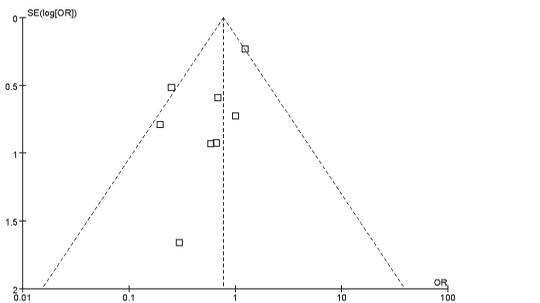


图7 阿昔单抗初始剂量冠脉内给药与静脉内给药对死亡率影响的倒漏斗图

Fig 7 Funnel plot analysis of the effects of intracoronary administration vs. intravenous administration of abciximab on mortality

致。但也有研究^[9,11,13]显示,冠脉内给予阿昔单抗对再次MI并没有显著优势,这可能与PCI进行的时间不一致有关。研究^[20]证实,阿昔单抗对再次MI的疗效与PCI进行的时间具有相关性。为校正患者基线特征的差异,曾有研究者进行了多因素分析,结果表明介入时间对效应表达仍有显著性差异(P=0.002)。多项研究结果支持一旦决定对ACS患者进行PCI,应及时进行(24 h内,或至少在72 h内),而不应等待到稳定期。

多个临床研究结果显示,在接受早期PCI的ACS患者中,最常见的围手术期并发症是非致死性再次MI。TVR及死亡在PCI后为少见不良事件。因此,冠脉内阿昔单抗管理对再次MI发生率的影响能较大程度地影响MACE发生率。本Meta分析结果表明,冠脉内给予阿昔单抗可降低给药后MACE发生率。

从病理生理学理论讲,改善灌注将伴随短期内TVR的需要的减少。尽管在介入治疗中,进行支架植入也能够极大地减少TVR发生率,但在冠脉给药组及静脉给药组支架植入率没有差异的情况下,冠脉给药能够通过较高的局部阿昔单抗药物浓度,更好地抑制血小板聚集,减少血栓风险,从而减少早期靶血管失败的风险,降低TVR发生率。本Meta分析结果显示,冠脉内给予阿昔单抗可降低给药后TVR发生率,但在死亡率上,两组没有统计学差异。

由于阿昔单抗的抗血小板效能,其应用将增加出血风险。但迄今为止比较阿昔单抗初始剂量冠脉内给药和静脉内给药的多数研究中,两组之间出血事件的数量没有显著差异。本Meta分析结果也显示,阿昔单抗初始剂量冠脉内给药相对静脉内给药不增加轻微出血事件及严重出血事件的发生。这些结果符合理论上的逻辑^[20]:首先,在每项研究中,冠脉给药组及静脉给药组均接受了同样的给药剂量及持续时间,在这种情况下,初始1~3 min给药方式的不同不会改变出血风险。其次,另一个关系到出血发生率的因素是介入进行的通路位点,目前临床应用的分为桡动脉穿刺和股动脉穿刺,但

在本Meta分析纳入的试验中,患者随机分配到冠脉给药组及静脉给药组,关于穿刺位点在两组之间并无差异。

综上所述,本Meta分析结果显示,阿昔单抗初始剂量冠脉内给药用于ACS患者的PCI治疗,疗效和安全性均较好。但迄今为止,关于这方面的RCT为数不多。因此,本Meta分析中,多数观察指标进入Meta分析的试验较少。另外,本研究纳入的试验对于分配隐藏的情况未提及。这些都可能对分析结果造成一定影响。并且,由于获得的原始资料所限,难以进一步进行关于随访时间、患者人群、性别等的亚组分析。随着药物支架时代的来临,血栓并发症可能增加,阿昔单抗等抗血小板治疗显得更加重要,想要进一步确认阿昔单抗在ACS患者的PCI治疗中应用的最佳策略,需要开展更多大样本、多中心、长期随访、方法科学和规范的高质量RCT。

参考文献

- [1] Altay H, Pehlivanoglu S. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: What has changed in the new European Society of Cardiology guideline?[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2012, 40(1):1.
- [2] ESC. guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012, 13(3):171.
- [3] Fernandez-Ortiz A, Pan M, Alfonso F, et al. Comments on the ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. A report of the Task Force of the Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2012, 65(2):125.
- [4] Hamm C W, Bassand J P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2 999.
- [5] Muller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142:1.
- [6] Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial[J]. *Circulation*, 2009, 119(14):1 933.
- [7] Nakagawa Y, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, et al. Efficacy of abciximab for patients undergoing balloon angioplasty: data from Japanese evaluation of c7E3 Fab for elective and primary PCI organization in randomized trial (JEP-PORT)[J]. *Circ J*, 2009, 73(1):145.
- [8] Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(4):455.
- [9] Iversen A, Abildgaard U, Galloe A, et al. Intracoronary compared to intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients reduces 30-day mortality and target vessel revascularization: a randomized trial[J]. *J Interv Cardiol*, 2011, 24(2):105.
- [10] Eitel I, Friedenberger J, Fuernau G, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: 6-month effects on infarct size and left ventricular function. The randomised Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Abciximab i.v. versus i.c. in ST-Elevation Myocardial Infarction Trial (LIPSIAbciximab-STEMI) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(5):425.
- [11] Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9 819):923.
- [12] Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial[J]. *Circulation*, 2008, 118(1):49.
- [13] Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial[J]. *Circulation*, 2010, 122(25):2 709.
- [14] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab administration in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention--effects on soluble CD40 ligand concentrations[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2):523.
- [15] Iversen AZ, Galatius S, Abildgaard U, et al. Intracoronary compared to intravenous abciximab in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention reduces mortality, target vessel revascularization and reinfarction after 1 year[J]. *Cardiology*, 2011, 120(1):43.
- [16] Galache OJ, Sanchez-Rubio J, Calvo I, et al. Does intra-

醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎疗效及安全性的Meta分析^Δ

何忠芳^{1*}, 武新安¹, 王燕萍¹, 鲁雅琴², 梁莉¹, 王晓华¹(1.兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2.兰州大学第一医院神经内科, 兰州 730000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)16-1473-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.08

摘要 目的: 系统评价醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎的疗效及安全性。方法: 计算机检索 Pubmed、EMbase、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库和中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库, 收集醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后, 采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 14 项 RCT, 包括 1 114 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 醒脑静组能显著提高治愈率[儿童: OR=3.18, 95%CI(2.28, 4.44), $P<0.01$, 成人: OR=3.26, 95%CI(1.29, 8.23), $P=0.01$]、缩短发热消退时间[MD=-1.97, 95%CI(-2.43, -1.51), $P<0.01$]、头痛消失时间[MD=-1.86, 95%CI(-2.58, -1.14), $P<0.01$]、呕吐停止时间[MD=-0.76, 95%CI(-1.08, -0.43), $P<0.01$]、抽搐和惊厥停止时间[MD=-1.51, 95%CI(-2.20, -0.82), $P<0.01$]、意识障碍恢复时间[MD=-1.57, 95%CI(-2.38, -0.76), $P<0.01$], 且差异均有统计学意义; 醒脑静组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义[OR=0.86, 95%CI(0.41, 1.82), $P=0.69$]。结论: 醒脑静注射液能显著提高病毒性脑炎患者的治愈率, 改善患者的临床症状和体征, 安全性较好, 但对远期预后的影响尚需进一步的临床研究。

关键词 醒脑静注射液; 病毒性脑炎; Meta 分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Xingnaojing Injection for Adjuvant Therapy of Viral Encephalitis

HE Zhong-fang¹, WU Xin-an¹, WANG Yan-ping¹, LU Ya-qin², LIANG Li¹, WANG Xiao-hua¹(1.Dept. of Pharmacy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.Dept. of Neurology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy and safety of Xingnaojing (XNJ) injection for adjuvant therapy of viral encephalitis. METHODS: Retrieved from Pubmed, EMbase, Cochrane Library, CBM, CNKI and Wanfang database, RCTs about XNJ injection for adjuvant therapy of viral encephalitis were collected. After evaluating quality and extracting data, Rev Man 5.0 software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 14 RCTs were included, involving 1 114 patients. Results of Meta-analysis showed: compared with control group, XNJ injection could improved cure rate significantly [children: OR=3.18, 95%CI(2.28, 4.44), $P<0.01$, adult: OR=3.26, 95%CI(1.29, 8.23), $P=0.01$], and shortened the time of fever fadeaway[MD=-1.97, 95%CI(-2.43, -1.51), $P<0.01$], headache disappearance[MD=-1.86, 95%CI(-2.58, -1.14), $P<0.01$], stopping vomiting [MD=-0.76, 95%CI(-1.08, -0.43), $P<0.01$], stopping convulsions and consciousness [MD=-1.51, 95%CI(-2.20, -0.82), $P<0.01$], disorders recovery[MD=-1.57, 95%CI(-2.38, -0.76), $P<0.01$]; there was statistical significance. There was no significant difference in incidence of ADR between XNJ group and control group[OR=0.86, 95%CI(0.41, 1.82), $P=0.69$]. CONCLUSION: Current evidences show that XNJ can increase curative rate and improve clinical symptoms and signs of patients with viral encephalitis compared to control group. However, further clinical trials should be carried out to evaluate its long-term effectiveness.

KEY WORDS Xingnaojing injection; Viral encephalitis; Meta-analysis

- coronary abciximab improve the outcome of percutaneous coronary interventions? A randomized controlled trial[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2006, 59(6):567.
- [17] Dave RM. Improving outcome of STEMI PCI: Preliminary Results of Crystal AMI trial[EB/OL].[2011-05-28]. http://www.clinicaltrialsresults.org/slides/CRYSTAL_slides.PPT
- [18] Schneider D J. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb/IIIa antagonists[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(4):672.
- [19] Navarese EP, Kozinski M, Obonska K, *et al*. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs. intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Platelets*, 2012, 23(4):274.
- [20] Friedland S, Eisenberg M J, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(9):1 244.

Δ 基金项目: 甘肃省科技计划立项项目(No.1107RJZA238)

* 副主任药师, 本科。研究方向: 临床药学和循证药学。电话: 0931-8356579。E-mail: lzhezf@163.com

(收稿日期: 2012-11-12 修回日期: 2013-02-28)