

# 小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死疗效与安全性的Meta分析

梁静涛<sup>1\*</sup>, 郭强<sup>2</sup>, 杨东东<sup>1</sup>, 赵欢<sup>1</sup>, 吴丽娟<sup>3#</sup>(1.成都中医药大学附属医院神经内科, 成都 610072; 2.成都中医药大学临床医学院, 成都 610000; 3.成都中医药大学公共卫生学院, 成都 610000)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0785-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.22

**摘要** 目的:系统评价小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的疗效与安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、EMBase、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集在基础治疗(对照组)上加用小牛血清去蛋白注射液(试验组)治疗脑梗死疗效与安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,合计2 111例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率[OR=3.30, 95%CI(2.48, 4.39),  $P<0.001$ ]、国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分[MD=-1.47, 95%CI(-2.06, -0.88),  $P<0.001$ ]、日常生活能力量表(ADL)评分[MD=9.09, 95%CI(6.46, 11.72),  $P<0.001$ ]均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者治疗期间未出现明显不良反应。结论:小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的疗效与安全性均较好。

**关键词** 脑梗死;小牛血清去蛋白注射液;Meta分析;总有效率;美国国立卫生研究院卒中量表;日常生活能力量表

## Efficacy and Safety of Deproteinised Calf Blood Serum Injection in the Treatment of Cerebral Infarction: A Meta-analysis

LIANG Jingtao<sup>1</sup>, GUO Qiang<sup>2</sup>, YANG Dongdong<sup>1</sup>, ZHAO Huan<sup>1</sup>, WU Lijuan<sup>3</sup>(1.Dept. of Internal Neurology, the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2.College of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China; 3.College of Public Health, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Deproteinised calf blood serum injection in the treatment of cerebral infarction, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, EMBase, Medline, CBM, CJFD, VIP and Wanfan database, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of Deproteinised calf blood serum injection (test group) based on basic treatment (control group) in the treatment of cerebral infarction were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluation manual 5.1.0. RESULTS: A total of 18 RCTs were included, involving 2 111 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate [OR=3.30, 95% CI(2.48, 4.39),  $P<0.001$ ], National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score [MD=-1.47, 95% CI(-2.06, -0.88),  $P<0.001$ ] and activities of daily living (ADL) score [MD=9.09, 95% CI(6.46, 11.72),  $P<0.001$ ] in test group were significantly better than control group, there were significant differences between the 2 groups; and there was no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Both efficacy and safety of Deproteinised calf blood serum injection in the treatment of cerebral infarction are good.

**KEYWORDS** Cerebral infarction; Deproteinised calf blood serum injection; Meta-analysis; Total effective rate; National Institutes of Health Stroke Scale; Activities of daily living

脑梗死具有发病率、致残率、病死率高等特点,超过80%的脑卒中患者会出现运动瘫痪。脑保护、神经元重组和修复在脑损伤的运动康复中至关重要<sup>[1]</sup>。小牛血清去蛋白注射液具有促进神经细胞摄取葡萄糖、氧等能源<sup>[2-3]</sup>,改善脑部能量供应<sup>[4]</sup>,消除氧自由基,延缓脑缺血损伤,保护脑细胞等功能<sup>[5-6]</sup>。多项研究比较了小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的疗效与安全性,但各研究间样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的疗效与安全性,以为临床提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

\* 主治医师,博士。研究方向:中西医结合临床神经病学。电话:028-87783362。E-mail:oliveliang@aliyun.com

# 通信作者:讲师,硕士。研究方向:中西医结合临床神经病学。电话:028-61800495。E-mail:29298835@qq.com

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验,无论是否使用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合《内科学》(第8版)脑梗死诊断标准的患者。年龄、性别、种族、来源和疾病严重程度均不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者根据患者其他疾病给予相应的基础治疗,试验组患者在对照组治疗的基础上给予小牛血清去蛋白注射液。

1.1.4 结局指标 ①临床总有效率<sup>[7-8]</sup>,参照中华医学会全国第四届脑血管病学术会议《脑卒中患者神经功能缺损评分标准(1996年)》拟定临床疗效评判标准分为4级,基本痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分减分率 $\geq 90\%$ ;显效:NIHSS评分减分率81%~90%;有效:NIHSS评分减分率70%~80%;无效:NIHSS评分减分率 $\leq 70\%$ 。总有效

率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%;②NIHSS评分;③日常生活能力量表(ADL)评分;④不良反应发生情况。

1.1.5 排除标准 ①试验设计有明显错误、缺陷或经相关查询提供资料不详的文献;②未进行组间均衡性比较的文献;③文中无明确排除标准或排除标准不全面的文献。

## 1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、EMBase、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至2015年3月。中文检索词包括:“中风”“脑梗死”“小牛血清去蛋白注射液”;英文检索词包括“Stroke”“Cerebral infarction”“Deproteinised calf serum injection”,利用不同检索式对各数据库进行检索。

## 1.3 资料提取与质量评价

由两位评价者独立阅读文献,根据纳入、排除标准筛选文献、提取数据,通过交叉核对讨论或与第三位研究员协商裁定可能的分歧。提取的信息包括:文献的一般资料(如第一作者、发表年份、年龄、例数和干预措施等),质量评价指标和结

局评价指标。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的评价标准进行质量评价,共包括6个方面:1)具体随机分配方法;2)分配方案是否隐藏;3)是否采用盲法;4)结果数据的完整性;5)是否选择性报告研究结果;6)其他偏倚来源。

## 1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 $\chi^2$ 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性( $P>0.10, I^2\leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时,则仅进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献564篇,通过阅读题目、摘要去除71篇,根据纳入及排除标准去除475篇,最终纳入18篇(项)RCT<sup>[2-6,9-21]</sup>,合计2111例患者。纳入的18项

表1 纳入研究基本信息( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Basic information of included studies( $\bar{x}\pm s$ )

第一作者	发表年份	组别	n	年龄,岁	干预措施	疗程,d	结局指标
林启兴 <sup>[2]</sup>	2010	试验组	100	-	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液10~20 ml	14	①
		对照组	100	-	基础治疗		
何国秋 <sup>[3]</sup>	2013	试验组	55	67.8±6.9	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	21	①
		对照组	55	67.9±6.3	常规治疗		
卜淑华 <sup>[4]</sup>	2014	试验组	43	61.35±7.12	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液25 ml	14	②
		对照组	43	61.68±7.33	基础治疗		
刘娜 <sup>[5]</sup>	2013	试验组	80	-	基础治疗+血栓通40 ml+小牛血清去蛋白注射液25 ml	14	①
		对照组	80	-	基础治疗+血栓通40 ml		
张宏 <sup>[6]</sup>	2009	试验组	38	-	基础治疗+脑蛋白水解物20 ml+小牛血清去蛋白注射液20 ml	14	①
		对照组	36	-	基础治疗+脑蛋白水解物20 ml		
张俊玲 <sup>[9]</sup>	2012	试验组	36	60±2	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	14	①
		对照组	36	59±6	基础治疗		
田红英 <sup>[10]</sup>	2011	试验组	135	-	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	28	②④
		对照组	138	-	基础治疗		
刘淑君 <sup>[11]</sup>	2011	试验组	38	-	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	20	①
		对照组	32	-	基础治疗		
罗振宇 <sup>[12]</sup>	2008	试验组	38	58.46±8.79	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	14	①④
		对照组	32	56.82±9.65	基础治疗		
王辉 <sup>[13]</sup>	2012	试验组	61	-	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	14	①
		对照组	61	-	基础治疗		
岳宇峰 <sup>[14]</sup>	2014	试验组	40	60.84±7.50	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	14	①
		对照组	40	60.72±7.47	基础治疗		
兰伟 <sup>[15]</sup>	2011	试验组	57	-	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液20 ml	14	①
		对照组	45	-	基础治疗		
郭伟勇 <sup>[16]</sup>	2010	试验组	54	-	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液30 ml	14	①
		对照组	53	-	基础治疗		
陈颖青 <sup>[17]</sup>	2014	试验组	80	55.7±6.5	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液30 ml	14	①②③④
		对照组	80	56.4±6.2	基础治疗		
白新平 <sup>[18]</sup>	2012	试验组	40	51.7±12.4	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液30 ml	14	①
		对照组	40	53.5±10.4	基础治疗		
朱红星 <sup>[19]</sup>	2014	试验组	104	73.24±4.99	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液30 ml	14	①②④
		对照组	103	72.78±4.55	基础治疗		
杨焯 <sup>[20]</sup>	2013	试验组	38	78.55±6.16	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液30 ml	14	①④
		对照组	44	79.42±4.63	基础治疗		
黄崔艳 <sup>[21]</sup>	2012	试验组	32	57.1±5.2	基础治疗+小牛血清去蛋白注射液30 ml	24	①
		对照组	24	55.2±6.7	基础治疗		

注:“-”表示未描述

Note:“-” means no description

RCT 均对两组患者的基本信息进行统计学处理,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入研究基本信息见表1。

## 2.2 方法学质量评价结果

13项研究均只有随机序,但具体方法不明<sup>[2-3,5-6,9,12-13,15,17-21]</sup>,4项研究采用随机数字表法分组<sup>[4,10-11,14]</sup>,1项研究按照入院序号先后顺序分组<sup>[16]</sup>;18项研究均未描述分配隐藏、盲法,均未交代失访或退出情况<sup>[2-6,9-21]</sup>。纳入研究偏倚风险比例和总结情况见图1、图2。

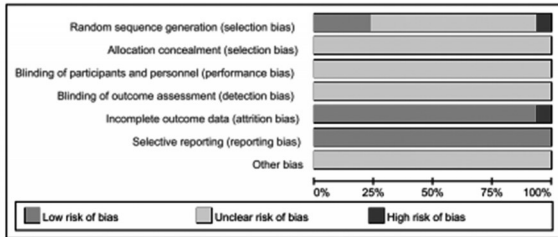


图1 偏倚风险比例  
Fig 1 Bias risk proportion scale drawing

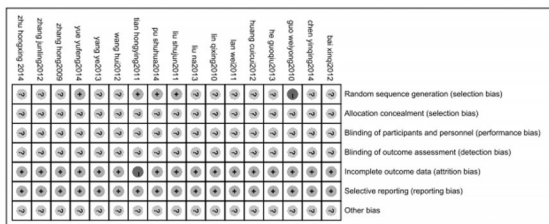


图2 偏倚风险总结  
Fig 2 Bias risk summary scale drawing

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 16项研究(1752例患者)报道了总有效率<sup>[2-3,5-6,9,11-21]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.97, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.30,95%CI(2.48,4.39), $P<0.001$ ]。

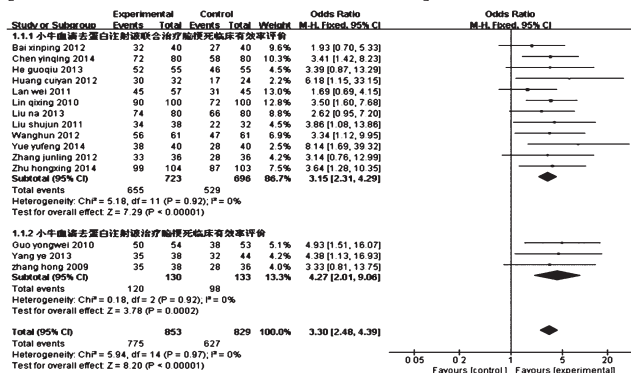


图3 两组患者总有效率的Meta分析森林图  
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total effective rates in 2 groups

2.3.2 NIHSS评分 5项研究(342例患者)报道了NIHSS评分<sup>[4,14,18-20]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P<0.001, I^2=96%$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者NIHSS评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.47,95%CI(-2.06,-0.88), $P<0.001$ ]。

2.3.3 ADL评分 3项研究(175例患者)报道了ADL评分<sup>[11,15,18]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.34, I^2=7%$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组

患者ADL评分显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=9.09,95%CI(6.46,11.72), $P<0.001$ ]。

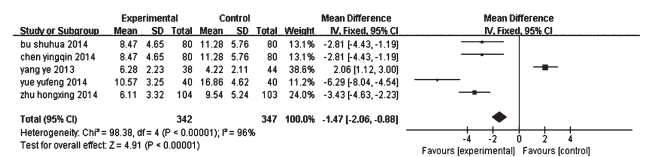


图4 两组患者NIHSS评分的Meta分析森林图  
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS scores in 2 groups

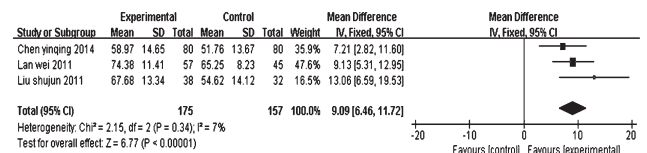


图5 两组患者ADL评分的Meta分析森林图  
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of ADL scores in 2 groups

## 2.4 不良反应发生情况

10项研究<sup>[5-6,9-10,12-13,16,18-20]</sup>报道了不良反应发生情况,其中6项<sup>[6,11,13,16,19-20]</sup>描述两组患者均无明显的不良反应发生。1项研究<sup>[5]</sup>报道试验组3例、对照组2例患者出现丙氨酸转氨酶升高,且试验组1例患者出现肌酐轻度升高;1项研究<sup>[9]</sup>报道对照组无明显不良反应,试验组有1例患者出现心悸、颜面潮红、恶心,未经任何处理自行缓解;1项研究<sup>[10]</sup>报道对照组有3例、试验组有2例患者出现轻度肝功能异常、胸部不适和轻度恶心;1项研究<sup>[18]</sup>报道用药过程中偶有患者出现头痛、头晕、恶心等症状,予对症处理后症状消失,但具体发生组别未知。

## 2.5 发表偏倚分析

选取总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图6。结果,各研究散点图分布均匀,表明纳入的研究无明显的发表偏倚。

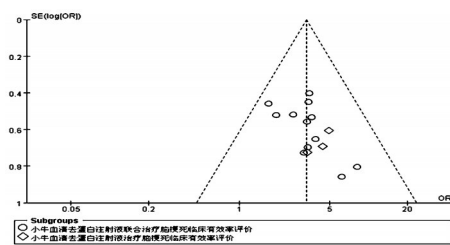


图6 总有效率的倒漏斗图  
Fig 6 Funnel plot of total effective rates in 2 groups

## 2.6 敏感性分析

NIHSS评分结果的Meta分析结果显示,各研究间异质性过大,去除存在明显异质性的研究后,各研究间无统计学异质性( $P=0.76, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者NIHSS评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-3.11,95%CI(-3.93,-2.28), $P<0.001$ ]。

## 3 讨论

大脑神经细胞对缺血、缺氧非常敏感,导致急性脑梗死发生过程中神经细胞快速死亡,神经系统损伤,脑功能丧失。急性脑梗死的治疗主要包括改善脑血循环和神经保护两个方面,小牛血清去蛋白注射液以小分子激活肽、磷酸肌醇寡糖、氨基酸、脂类等为主。其中,小分子激活肽是神经细胞蛋白质合成主要成分,通过激活细胞代谢S6激活酶的活性,可在缺氧状态下保证神经细胞的修复和再生;磷酸肌醇寡糖可促进葡



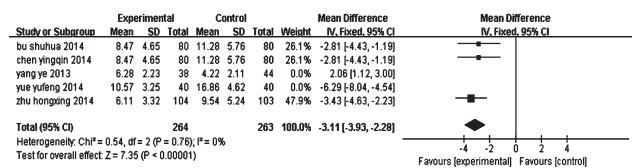


图7 去除异质性后两组患者NIHSS评分的Meta分析森林图  
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS scores in 2 groups after removing heterogeneity

本系统评价共纳入18项RCT,合计2 111例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率、NIHSS评分、ADL评分均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者治疗期间未出现明显不良反应。因此,小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的疗效与安全性均较好。

但是,本研究Meta分析存在一定局限性:(1)纳入文献对随机化的描述不够清晰,多数文献随机分配方案是否隐藏未描述;(2)部分文献未采用盲法,纳入文献的质量不高,结果有夸大治疗组疗效的嫌疑,可靠性降低;(3)各文献对于对照组的处理方法不同,纳入文献的样本量偏小。因此,目前文献证明小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死患者的疗效证据尚不充分,要进一步验证其疗效及安全性,尚需进行设计合理、执行严格、随访时间充分,严格采用随机、对照、盲法的试验方法。

### 参考文献

[1] Cox-Limpens KE, Gavilanes AW, Zimmermann LJ, et al. Endogenous brain protection: what the cerebral transcriptome teaches us[J]. *Brain Res*, 2014(1 564):85.

[2] 林启兴,梁君,吴海军.小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的临床观察[J].*中国医学创新*, 2010,6(6):81.

[3] 何国秋.小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死老年患者的疗效及对S100B、超敏C反应蛋白、血管内皮生长因子和血管形成素-1的影响[J].*中国老年学杂志*, 2013,33(10):4 850.

[4] 卜淑华,王学军,何杏玲.小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死运动瘫痪的疗效[J].*现代诊断与治疗*, 2014,25(1):23.

[5] 刘娜,王芳.小牛血清去蛋白注射液治疗急性期脑梗死疗效观察[J].*辽宁医学杂志*, 2013,21(1):25.

[6] 张宏.小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死74例疗效观察[J].*辽宁医科大学学报*, 2009,31(1):86.

[7] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements

of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989,20(7):864.

[8] Liu W, Unick J, Galik E, et al. Barthel Index of activities of daily living: item response theory analysis of ratings for long-term care residents [J]. *Nurs Res*, 2015, 64(2):88.

[9] 张俊玲,郝绍江.小牛血清去蛋白注射液治疗脑梗死的疗效观察[J].*山西医药杂志*, 2012,11(12):1 288.

[10] 田红英,李通,何宁宇.小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死后运动瘫痪的前瞻性对照试验[J].*广西医科大学学报*, 2011,28(6):880.

[11] 刘淑君.小牛血清去蛋白注射液与运动疗法治疗老年脑梗死疗效观察[J].*中国误诊学杂志*, 2011,21(11):5 099.

[12] 罗振宇,程雪,杨丽,等.小牛血清去蛋白注射液对脑梗死患者神经功能康复影响的研究[J].*现代中西医结合杂志*, 2008,17(23):3 579.

[13] 王辉.小牛血清去蛋白注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J].*临床医学*, 2012,32(1):59.

[14] 岳宇峰.小牛血清去蛋白注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J].*现代医药卫生*, 2014, 30(23): 3 609.

[15] 兰伟,陈康宁,史树贵,等.小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死疗效分析[J].*现代医药卫生*, 2011, 27(10): 1 518.

[16] 郭伟勇.小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死临床观察[J].*海峡医学*, 2010,22(3):108.

[17] 陈颖青,何超明.奥扎格雷钠联合去蛋白小牛血清治疗急性脑梗死疗效观察[J].*中国热带医学*, 2014,14(4):498.

[18] 白新平,韩造木,尹琬凌,等.丹参川芎嗪注射液联合小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死临床观察[J].*中国生化药物杂志*, 2012,33(6):898.

[19] 朱红星,王晓英.小牛血清去蛋白注射液治疗高龄急性脑梗死的疗效观察[J].*中国处方药*, 2014,12(7):73.

[20] 杨焯,霍敏.小牛血清去蛋白注射液治疗高龄急性脑梗死患者82例临床观察[J].*辽宁医学院学报*, 2013,34(5):24.

[21] 黄崔艳.小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死的疗效分析[J].*临床研究*, 2012,2(1):60.

(收稿日期:2015-05-27 修回日期:2015-12-30)

(编辑:刘明伟)

## 构建严密高效的食品生产监管体系——全国食品生产监管工作会议在京召开

本刊讯 2016年1月18日至19日,全国食品生产监管工作会议在京召开。会议深入贯彻党的十八届五中全会、中央农村工作会议、中央经济工作会议和全国食品药品监督管理暨党风廉政建设工作会议精神,总结2015年食品生产监管工作,部署2016年食品生产监管工作。食品药品监管总局副局长滕佳材出席会议并讲话。

滕佳材强调,2016年是全面实施国家食品安全“十三五”

规划的开局之年,做好今年食品生产监管工作意义重大。2016年食品生产监管工作的总体思路和要求是:大力实施食品安全战略,以贯彻落实《食品安全法》为主线,以全面落实“四个最严”和“四有两责”为目标,大力推进食品生产监管制度改革和监管方式创新,加强食品生产源头治理,科学防范食品安全风险,不断提升食品安全治理能力和服务食品产业发展水平。