

依达拉奉联合氯吡格雷对比单用氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效与安全性的Meta分析

黎明丽^{1*}, 宋薇¹, 刘薇芝², 胡汉昆^{2#}(1.武汉大学医院, 武汉 430072; 2.武汉大学中南医院, 武汉 430071)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4675-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.23

摘要 目的:系统评价依达拉奉联合氯吡格雷对比单用氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline(Ovid)、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集依达拉奉联合氯吡格雷(试验组)对比单用氯吡格雷(对照组)治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,合计1611例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=4.07,95%CI(3.01,5.49), $P<0.001$]、基本痊愈率[OR=2.09,95%CI(1.68,2.59), $P<0.001$]、日常生活能力评分[MD=13.42,95%CI(11.62,15.23), $P<0.001$]均显著高于对照组,神经功能缺损评分显著低于对照组[MD=-6.20,95%CI(-8.14,-4.26), $P<0.001$],差异均有统计学意义。两组患者治疗后期复发率[OR=0.52,95%CI(0.24,1.13), $P=0.10$]和不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。结论:依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效显著优于单用氯吡格雷,可改善患者的神经功能缺损状态,提高日常生活能力,在安全性方面两者相当。

关键词 依达拉奉;氯吡格雷;急性脑梗死;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Edaravone Combined with Clopidogrel versus Clopidogrel Alone in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

LI Mingli¹, SONG Wei¹, LIU Weizhi², HU Hankun²(1.Hospital of Wuhan University, Wuhan 430072, China; 2. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of edaravone combined with clopidogrel versus clopidogrel alone in the treatment of acute cerebral infarction, and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline (Ovid), CJFD, VIP Database and Wanfang Database, according to inclusion and exclusion criteria, retrieval strategy was developed, and randomized controlled trials (RCT) about edaravone combined with clopidogrel versus clopidogrel alone in the treatment of acute cerebral infarction were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after quality evaluation and data extraction. RESULTS: Totally 18 RCTs were enrolled, involving 1 611 patients. Results of Meta-analysis showed, the total effective rate [OR=4.07, 95% CI (3.01, 5.49), $P<0.001$], basic recovery rate [OR=2.09, 95% CI (1.68, 2.59), $P<0.001$], and ADL score of daily living ability [MD=13.42, 95% CI (11.62, 15.23), $P<0.001$] were higher than control group, while neurological deficit NIHSS score was lower than control group [MD=-6.20, 95% CI (-8.14, -4.26), $P<0.001$] with statistic significances; there were no significant differences in late recurrence rate [OR=0.52, 95% CI (0.24, 1.13), $P=0.10$] and the incidence of adverse reactions in 2 groups. CONCLUSIONS: Edaravone combined with clopidogrel shows better efficacy than clopidogrel alone in the treatment of acute cerebral infarction, can correct neurologic impairment and improve the activity of daily living. The safety of them are similar to each other.

KEYWORDS Edaravone; Clopidogrel; Acute cerebral infarction; Meta-analysis; Efficacy; Safety

脑梗死又称缺血性脑卒中,是临床上常见的脑血管疾病,急性脑梗死具有较高的致残率、致死率及复发率,严重影响患者的生活质量^[1]。依达拉奉是一种新型自由基清除药,氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂^[2],两者是近年脑梗死治疗中疗效比较好的一类药物。大量临床研究已证实了依达拉奉和氯吡格雷单独使用治疗急性脑梗死的效果,亦有很多研究报道了二者联合使用的治疗效果^[3-5],但目前尚无二者联用的系统评价。因此,本研究采用Meta分析的方法对依达拉奉联合氯吡格雷对比单用氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效和安全性进行系统评价,以期为临床提供循证参考。

* 副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病及内分泌疾病。电话:027-68772154。E-mail: 1902307606@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:新药研发与临床药理学转化医学。电话:027-67812902。E-mail: 139660335@qq.com

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 根据病史、临床症状,结合头颅CT或MRI扫描确诊的急性脑梗死患者。所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》中的诊断标准^[6]。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予降低颅内压、控制血压、调节血脂血糖、活血化瘀、抗凝等常规治疗。在此基础上,试验组患者给予氯吡格雷75~150 mg,口服,每日1次+依达拉奉注射液30 mg,加入0.9%氯化钠注射液100~250 ml中,静脉滴注,每日2次;对照组患者仅给予氯吡格雷75~150 mg,口服,每日1次。两组疗程均为14~60 d。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①总有效率;②基本痊愈率;③神经功能缺损(NIHSS)评分;④日常生活能力(ADL)评分。安全性指标为所有的不良事件,包括⑤胃部不适;⑥皮疹、红肿;⑦丙氨酸转氨酶增高;⑧治疗后期复发率。

1.2 排除标准

(1)对照组患者单独给予依达拉奉或其他的治疗方法;(2)非RCT;(3)短篇、综述和摘要;(4)非首次发病且发病超过72 h的急性脑梗死患者;(5)脑出血、意识障碍、严重器质性疾病及凝血功能异常患者;(6)入院进组前进行抗凝及溶栓治疗患者。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、Medline(Ovid)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库,检索时限均为各数据库建库起至2016年1月。英文检索词:“Edaravone Injection”“Clopidogrel”“Acute cerebral infarction”;中文检索词:“依达拉奉”“氯吡格雷”“急性脑梗死”。所有检索均采用主题词与关键词联合检索。

1.4 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立阅读题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,获得以下信息:试验的基本情况、纳入人群/例数、随机方法、分配隐藏方法、盲法等。对同一试验发表的不同报道,根据研究内容纳入所需的相关文献,如为重复报道,只纳入最新或最全面的研究。

1.5 质量评价

由两位研究者独立地通过同一表格进行质量评价。文献质量评价参考Cochrane系统评价员手册5.1.0关于RCT的质量评价标准进行。评价指标包括:随机方法正确与否、分配隐藏实施与否、盲法实施与否、数据丢失与否及其他。

1.6 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。统计学异质性采用 q 检验,检验水准为 $\alpha=0.10$ 。对无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$)的研究采用固定效应模型分析;对有统计学异质性($P < 0.10, 50\% < I^2 < 70\%$)的研究采用随机效应模型分析;若 $I^2 \geq 70\%$,仅采用一般性描述分析。分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示;连续变量采用标准差(MD)及其95%CI表示。必要时进行稳定性分析和发表偏倚分析。若临床试验提供的数据不能进行Meta分析,则只对其进行描述性分析。

1.7 发表偏倚分析

以单项研究估算的治疗效果与其样本大小绘制倒漏斗图,分析收集的临床研究资料的分布状态,判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献107篇,阅读文题及摘要后剔除综述、非RCT、非对照试验、结局指标不符合纳入标准的文献及其他与研究目的不相关的文献,然后再进一步阅读全文复筛,排除结局指标表述不完整而无法合并者,最终纳入18篇(项)RCT^[7-24],均为中文文献。

2.2 纳入研究基本信息

18项RCT共纳入1 611例患者。纳入研究样本量为40~159例,年龄32.6~71.1岁,疗程14~60 d。18项研究报道了总有效率、基本痊愈率^[7-24];13项研究报道了NIHSS评分^[7-9,12-21];7

项研究报道了ADL评分^[8-11,22-24];7项研究报道了不良反应发生率^[9,13,16,20-22,24];4项研究报道了治疗后期复发率^[9,13,19,22]。所有纳入研究均报道基线情况一致,两组患者具有可比性。

2.3 方法学质量评价结果

纳入的研究中只有7项研究报道了随机方法^[7-9,13,16,20-21],其中2项研究按不同治疗方案分组^[7,13],4项研究采用随机数字表法分组^[8-9,16,21],1项研究按就诊时间顺序分组^[20]。所有研究均未说明是否采用分配隐藏和盲法,所有研究均描述了无选择性报道,但结果不清楚^[7-24]。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 18项研究报道了总有效率^[7-24],各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型合并分析,详见图1。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=4.07, 95% CI(3.01, 5.49), $P < 0.001$]。

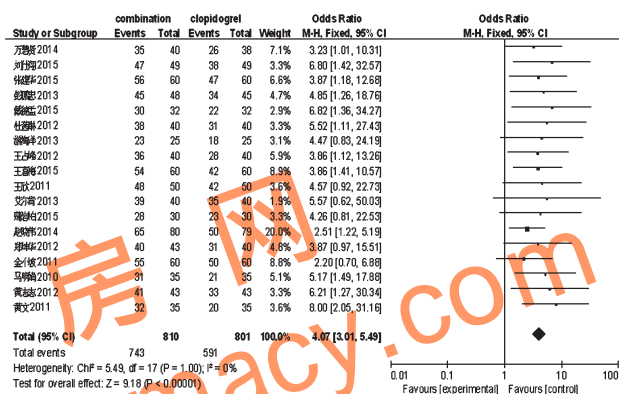


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

2.4.2 基本痊愈率 18项研究报道了基本痊愈率^[7-24],各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者基本痊愈率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=2.09, 95% CI(1.68, 2.59), $P < 0.001$]。

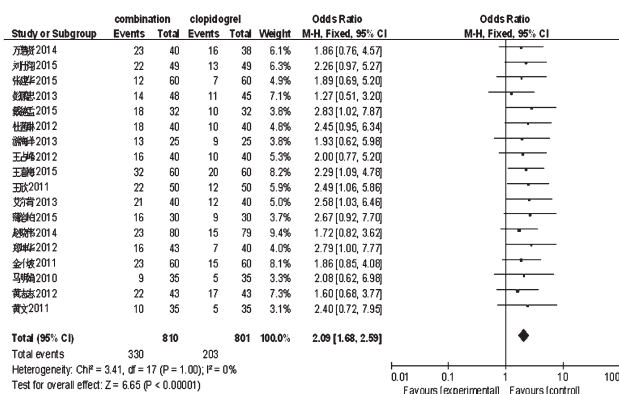


图2 两组患者基本痊愈率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of basic recovery rate in 2 groups

2.4.3 NIHSS评分 13项研究报道了NIHSS评分^[7-9,12-21],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2=98\%$),采用随机效应模型合并分析,详见图3。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=-6.20, 95% CI(-8.14, -4.26), $P < 0.001$]。

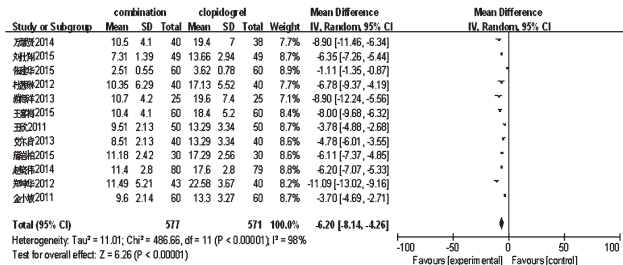


图3 两组患者NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS score in 2 groups

2.4.4 ADL评分 7项研究报道了ADL评分^[8-11, 22-24],各研究间有统计学异质性($P=0.01, I^2=63%$),采用随机效应模型合并分析,详见图4。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=13.42, 95% CI (11.62, 15.23), $P<0.001$]。

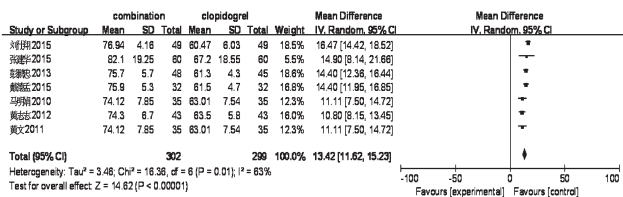


图4 两组患者ADL评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of ADL score in 2 groups

2.4.5 不良反应发生率 7项研究报道了不良反应发生率^[9, 13, 16, 20-22, 24],Meta分析结果见表1。由表1可知,两组患者胃部不适、皮疹、红肿、丙氨酸转氨酶增高发生率比较差异均无统计学意义。

表1 主要不良反应的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis results of major adverse reactions

安全性指标	纳入研究数	n	统计学模型	OR(95%CI)	P
胃部不适	1 ^[9]	120	固定效应模型	1.00(0.06, 16.37)	1.00
皮疹、红肿	2 ^[9, 24]	190	固定效应模型	3.07(0.31, 30.07)	0.34
丙氨酸转氨酶增高	5 ^[9, 20-22, 24]	443	固定效应模型	1.81(0.60, 5.50)	0.29

2.4.6 治疗后期复发率 4项研究报道了治疗后期复发率^[9, 13, 19, 22],各研究间无统计学异质性($P=0.78, I^2=0$),采用固定效应模型合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者治疗后期复发率比较差异无统计学意义[OR=0.52, 95% CI (0.24, 1.13), $P=0.10$]。

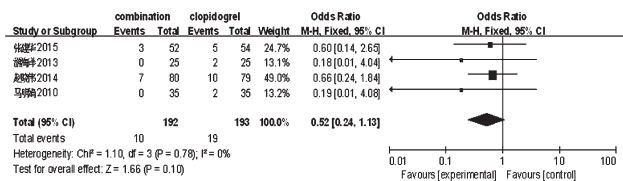


图5 两组患者治疗后期复发率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the late recurrence rate in 2 groups

2.5 发表偏倚

采用Rev Man 5.3统计软件,以总有效率的OR值为横坐标、SE(log[OR])为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图6。由图6可见,图形左右基本对称,提示无明显发表性偏倚。

3 讨论

依达拉奉属吡哇酮类杂环化合物,具有较强的自由基清

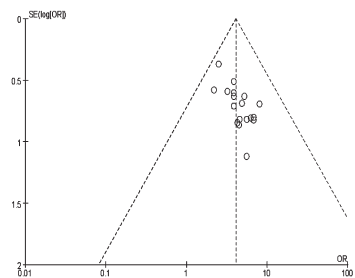


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of the total effective rate

除和抗脂质过氧化作用^[25-26],可以抑制缺血后血管内皮细胞的损害,提高神经细胞对缺氧的耐受能力;抑制缺血性脑水肿,缩小半暗带范围,减少梗死面积;抑制迟发性神经元死亡,保护神经功能。国内外多个随机双盲安慰剂对照试验显示,依达拉奉能改善急性脑梗死患者的大脑功能且安全性较好^[27-28]。氯吡格雷通过不可逆地结合血小板二磷酸腺苷(ADP)受体,抑制血小板聚集而预防血栓形成、活化扩增与聚集^[29]。依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死不仅具有很好的临床效果,而且用药过程中发生的不良反应亦比较轻微,大部分症状在停药后可自行消失^[3-5]。

本次系统评价结果显示,试验组患者总有效率、基本痊愈率和ADL评分均显著高于对照组,NIHSS评分显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效较好,可以改善患者的神经功能缺损状态,提高日常生活能力。还有2项研究观察了两组患者的血液流变学状态^[11, 21],结果发现试验组患者血液黏度的改善程度显著优于对照组。安全性方面,两组患者不良反应发生率和治疗后期复发率比较差异均无统计学意义。这说明,依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死不会增加不良反应的发生。由于多数纳入研究的疗程较短(14 d),对于干预措施的长期疗效和安全性尚不足以定论。

本次系统评价纳入的文献质量普遍不高,大多存在报道结果不详细、随机方法描述不清楚、病例选择不规范、未使用分配隐藏等问题。只有1项研究描述了治疗后随访12个月失访人数,其他均未提及^[9]。这在一定程度上影响了本系统评价的Meta分析强度和研究结论的外推性。

综上所述,依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效显著优于单用氯吡格雷,可改善患者的神经功能缺损状态,提高日常生活能力,在安全性方面两者相当。

参考文献

- [1] 韩霞.依达拉奉治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(8):66.
- [2] 吴艳,张晓蕾.4种给药方案治疗急性脑梗死的成本-效果对比分析[J].中国生化药物杂志,2010,31(1):57.
- [3] 顾学兰,丁新生,狄晴,等.依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J].中国新药与临床杂志,2005,24(2):113.
- [4] 严梓乐.氯吡格雷辅助治疗急性脑梗死的疗效分析[J].中国卫生产业,2011,8(8):36.
- [5] 李云霞.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效观察[J].基层医学论坛,2012,16(26):3449.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):1.

- [7] 万慧贤.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(6A):50.
- [8] 刘仕翔.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效观察[J].当代医学,2015,21(26):137.
- [9] 张建华,陈文斌.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死近期临床疗效观察[J].中华内分泌外科杂志,2015,9(1):38.
- [10] 彭鹏忠.依达拉奉、氯吡格雷治疗急性脑梗死患者的疗效[J].中国医药科学,2013,3(23):98.
- [11] 戴德孟.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的效果观察[J].中国当代医药,2015,22(27):115.
- [12] 杜茜琳.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死40例疗效观察[J].中国医学创新,2012,9(22):122.
- [13] 游海洋.氯吡格雷与依达拉奉联合治疗例脑梗死患者的临床分析[J].中国医药指南,2013,11(36):74.
- [14] 王占峰.氯吡格雷与依达拉奉联合治疗脑梗死临床分析[J].中国实用医药,2012,7(12):186.
- [15] 王喜梅,单艳华,王东,等.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床效果评价[J].中国实用医药,2015,10(24):144.
- [16] 王欣.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效观察[J].当代医学,2011,17(20):140.
- [17] 艾尔肯.依达拉奉与氯吡格雷联合治疗40例急性脑梗死疗效观察[J].求医问药,2013,11(2):713.
- [18] 浦岩柏,陈欣宇,于洪.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床效果观察[J].中国卫生标准管理,2015,6(5):251.
- [19] 赵晓伟.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死80例临床分析[J].中国药物与临床,2014,14(11):1578.
- [20] 郑坤华.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中
的疗效观察[J].海峡药学,2012,24(10):165.
- [21] 金小坡,舒小桓.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效观察[J].河北医科大学学报,2011,32(4):383.
- [22] 马明娟.依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(7):31.
- [23] 黄志志.依达拉奉和氯吡格雷联合治疗急性脑梗死43例临床观察[J].吉林医学,2012,33(10):2103.
- [24] 黄文,陈永成.依达拉奉和氯吡格雷治疗急性脑梗死临床观察:附70例分析[J].福建医药杂志,2011,33(4):128.
- [25] Satoh K, Ikeda Y, Shioda S, et al. Ederavone scavenges nitric oxide [J]. *Redox Rep*, 2002, 7(4):219.
- [26] Zhang N, Komine - Kobayashi M, Tanaka R, et al. Ederavone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain [J]. *Stroke*, 2005, 36(10):2220.
- [27] Ederavone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(3):222.
- [28] 张明,徐丽君,邓丽影,等.依达拉奉注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性随机双盲多中心研究[J].中国新药与临床杂志,2007,26(2):105.
- [29] 邢志伟,史云东.氧吡格雷联合低分子肝素治疗进展性缺血性脑卒中的临床观察[J].中国现代神经疾病杂志,2006,6(1):44.

(收稿日期:2016-03-18 修回日期:2016-09-29)

(编辑:申琳琳)

贯彻落实全国卫生与健康大会精神和国办指导意见 部署加快推进健康医疗大数据应用发展

本刊讯 2016年10月21日,国家卫生计生委在京召开健康医疗大数据中心与产业园建设国家试点工程启动推进电视电话会。国家卫生计生委党组书记、主任李斌出席会议并讲话,福建省人民政府副省长李红,江苏省人大常委会副主任刘永忠,中国电子信息产业集团有限公司董事长、党组书记芮晓武,中国工商银行行长谷澍,工业和信息化部总工程师张峰出席会议并发言。国家卫生计生委副主任金小桃主持会议。会议围绕贯彻落实全国卫生与健康大会精神和《国务院办公厅关于促进和规范健康医疗大数据应用发展的指导意见》(国办发[2016]47号),统一思想认识,明确试点思路,加大推进力度,部署、推进和规范健康医疗大数据的应用发展,确定福建省、江苏省及福州、厦门、南京、常州为第一批试点省市,启动第一批健康医疗大数据中心与产业园建设国家试点工程,切实提高人民群众获得感,为卫生与健康事业发展增添新的活力,为国民经济发展注入新的动能。

李斌强调,推进健康医疗大数据应用是推进健康中国建

设、提高群众获得感的必然要求,是推进深化医改,完善卫生与健康治理模式的重要支撑,是培育发展新业态和经济增长点的重要途径。要准确把握健康医疗大数据中心和产业园建设试点工作的目标任务。“十三五”时期,国家卫生计生委将全面推进“互联网+健康医疗”服务,建设互联互通的国家、省、市、县四级人口健康信息平台,全员人口信息、电子健康档案和电子病历三大数据库基本覆盖全国人口并实现数据动态更新。大力推动互联网医疗新业态发展,发展远程医疗和智慧医疗,促进云计算、大数据、物联网、移动互联网等信息技术与健康服务的深度融合。

李斌指出,近期国务院已经将健康医疗大数据中心和产业园建设试点工作列为年度重点任务。健康医疗大数据应用试点要为增进人民健康福祉和经济社会发展服务,要加强协同发展,完善法规和政策措施,确保数据安全。要加强组织领导,加强沟通衔接,及时总结经验。确保试点工作实现预期目标。