

纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中疗效和安全性的Meta分析^Δ

赵梦蕊*,李 勇*(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R742 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3813-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.19

摘要 目的:系统评价纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、ScienceDirect、ELSEVIER,收集纤溶酶联合血栓通注射液(试验组)对比纤溶酶单用(对照组)治疗急性缺血性脑卒中的随机对照试验(RCT),提取资料并采用改良的Jadad量表评价质量后,采用Rev Man 5.2和Stata 12.0统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入14项RCT,合计1 342例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.24, 95% CI(1.18, 1.31), $P<0.001$]、痊愈率[RR=1.59, 95% CI(1.23, 2.06), $P<0.001$]和显效率[RR=1.41, 95% CI(1.24, 1.60), $P<0.001$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者有效率[RR=0.93, 95% CI(0.79, 1.10), $P=0.40$]和不良反应发生率[RR=0.63, 95% CI(0.17, 2.36), $P=0.49$]比较,差异均无统计学意义。结论:纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中疗效和安全性均较好。

关键词 纤溶酶;血栓通注射液;急性缺血性脑卒中;Meta分析;疗效;安全性

Therapeutic Efficacy and Safety of Fibrinolytic Combined with Xueshuantong Injection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis

ZHAO Mengrui, LI Yong (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the therapeutic efficacy and safety of fibrinolytic combined Xueshuantong injection in the treatment of acute ischemic stroke, and to provide evidence-based reference. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang database, ScienceDirect and ELSEVIER, RCTs about fibrinolytic combined Xueshuantong injection (trial group) vs. fibrinolytic alone (control group) in the treatment of acute ischemic stroke were collected. After data extraction and quality evaluation according to modified Jadad evaluation, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 and Stata 12.0 statistical software. RESULTS: A total of 14 RCTs were included, involving 1 342 patients. The results of Meta-analysis showed that, total response rate [RR=1.24, 95% CI(1.18, 1.31), $P<0.001$], cure rate [RR=1.59, 95% CI(1.23, 2.06), $P<0.001$] and efficiency rate [RR=1.41, 95% CI(1.24, 1.60), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group. There was no significant difference in the response rate [RR=0.93, 95% CI(0.79, 1.10), $P=0.40$] and the incidence of ADR [RR=0.63, 95% CI(0.17, 2.36), $P=0.49$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Fibrinolytic combined Xueshuantong injection shows good therapeutic efficacy and safety for acute ischemic stroke.

KEYWORDS Fibrinolytic; Xueshuantong injection; Acute ischemic stroke; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

急性缺血性脑卒中是由于脑动脉管腔在短期内出现狭窄和闭塞,导致相应部位脑组织因缺血、缺氧而变形坏死,并以出现相应神经功能缺损为临床表现的急性脑血管疾病^[1-2]。由于其较高的发病率、致残率、复发率和死亡率,已成为威胁我国居民健康和影响社会经济发展的重大疾病。

纤溶酶是一种从白眉蝮蛇中提取的蛋白水解酶,具有降低血栓黏度,减少血小板聚集,阻止血栓形成,改善

脑部微循环的作用,是临床治疗急性缺血性脑卒中的常用药物^[2-3]。但单用该药治疗急性缺血性脑卒中易发生颅内出血、再闭塞等并发症。因此,临床尝试将纤溶酶与活血化瘀类药物血栓通注射液联合治疗急性缺血性脑卒中。本文采用Meta分析的方法系统评价了纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、ScienceDirect、ELSEVIER,检索时限为各数据库建库起至2016年7月。中文关键词:“纤溶酶”“血栓通”“血塞通”“脑卒中”“脑梗死”“疗效”“有效性”;英文关键词:“Fibrinolytic”“Xueshuantong”“Acute Ischemic”“St-

Δ基金项目:中国药科大学力凡胶囊青年教师科研基金(No. LFJJ-07)

*硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:490570025@qq.com

#通信作者:副教授,博士。研究方向:医药产业经济、技术创新。E-mail:Lsygl68@sohu.com

roke” “Efficiency”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机临床对照试验(RCT),分为试验组和对照组,有无随访、是否采用盲法不限;语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 国内急性缺血性脑卒中(脑梗死、脑分水岭梗死)患者,年龄<80岁,性别不限。诊断符合国内权威组织制定的相关标准,如临床上常用的1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的《各类脑血管病诊断要点》^[4]、2010年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]等,并经头颅电子计算机体层成像(CT)或磁共振成像(MRI)检查证实,入组时发病时间在72 h以内。

1.2.3 干预措施 所有患者根据相关指南推荐的治疗方案进行治疗。试验组患者给予纤溶酶200 U+血栓通注射液500 mg,加入5%葡萄糖溶液250 mL或者0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注,滴注速度为30滴/min,每日1次。对照组患者给予纤溶酶200 U,加入5%葡萄糖溶液250 mL或者0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注,滴注速度为30滴/min,每日1次^[6]。为确保临床上的同质性,排除与上述用药、用法、剂量不一致的文献。

1.2.4 结局指标 疗效指标包括①总有效率、②痊愈率、③显效率、④有效率;安全性指标为⑤不良反应发生率。其中,①⑤为主要指标,②③④为次要指标。临床疗效判定标准参照中华医学会第4次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]进行判断,分为痊愈、显效、有效、无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%^[8]。不良反应发生率为治疗期间发生包括出血、皮疹等药物不良反应的例数与总例数的百分比,即不良反应发生率=不良反应发生例数/总例数×100%。

1.2.5 排除标准 ①采用其他诊断标准及疗效评价指标的研究;②单纯描述性研究,无对照的临床试验;③采用动物研究,非临床试验研究;④综述类文献或Meta分析类研究;⑤采用除纤溶酶和纤溶酶联合血栓通注射液以外的其他治疗方案或用法剂量不符合标准的研究。

1.3 资料提取和质量评价

按照Cochrance系统评价员手册5.1.0推荐的指南^[9],从试验设计、文献基本情况、患者基本情况、干预措施以及不良反应等多个方面制定资料提取数据表,并采用改良的Jadad量表^[10]对纳入研究进行质量评价,主要包括以下4项内容:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)盲法;(4)失访与退出。总分为7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件对收集的数据进行统计分析。疗效指标采用95%置信区间(CI)下的相对危险度(RR)进行分析,根据Chi-square检验结果判断是否存

在统计学异质性,进而选择统计分析模型。当 $P>0.1$ 且 $I^2<25\%$ 时,表示各研究间无统计学异质性,选择固定效应模型进行Meta分析;反之,各研究间有统计学异质性,选择随机效应模型进行Meta分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。此外,应用Rev Man 5.2和Stata 12.0统计软件进行发表偏倚分析,并根据Meta分析结果的森林图、文献的样本量以及文献质量评分结果对纳入研究进行敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

2.1.1 文献检索结果 依据检索策略,共检索到196篇中、英文文献,按照文献纳入和排除标准,对相关文献进行筛选,排除重复文献56篇,阅读文献标题及摘要排除74篇文献(其中包括动物实验类43篇,非临床研究类22篇,综述类2篇,Meta分析类3篇,一文两发类4篇);进一步浏览全文后,排除52篇不符合纳入标准的文献(其中包括试验组和对照组用法剂量不符31篇,非随机分组5篇,结局指标不符13篇,发病时间>72 h 1篇,患者年龄在80岁以上2篇),最终共纳入14篇(项)研究^[2,6,11-22]。

2.1.2 纳入研究基本信息 14项研究合计1 342例患者,其中试验组672例,对照组670例。各研究对照组和试验组男女性别比例基本为1:1,平均年龄为60岁左右。

2.1.3 纳入研究方法学质量 14项研究均为RCT。所有研究均描述采用随机方式对患者进行分组,其中2项研究采用随机数字表法^[11-12],1项研究根据就诊先后顺序进行半随机化分组^[6]。所有研究均未提及随机化隐藏和盲法。此外,由于本研究疗程较短,未发生患者失访与退出的情况。最终,2项研究得分为4分^[11-12],属于高质量研究,其余研究得分为2~3分,属于低质量研究。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率 13项研究报道了总有效率^[2,6,11-20,22],各研究间无统计学异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta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[RR=1.24,95%CI(1.18,1.31), $P<0.001$]。

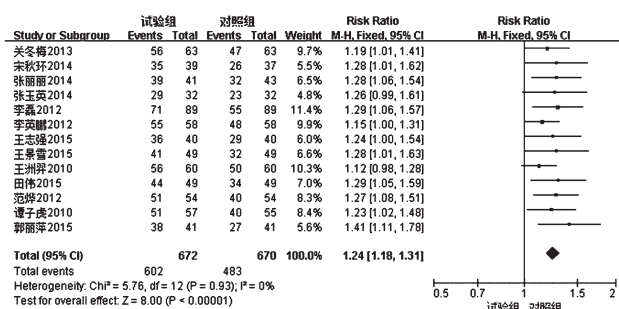


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

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

2.2.2 不良反应发生率 9项研究报道了不良反应发生率^[2, 6, 13-15, 19-22],各研究间无统计学异质性($P=0.24, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.63, 95%CI(0.17, 2.36), $P=0.49$]。

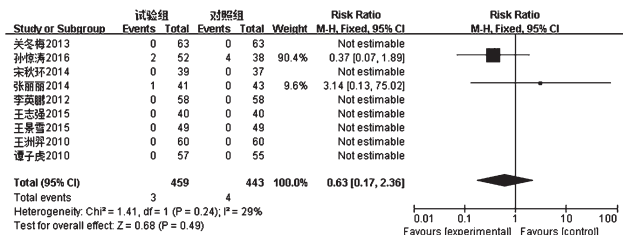


图2 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of incidence of ADR in 2 groups

2.2.3 次要指标 痊愈率、显效率和有效率的Meta分析结果见表1。

表1 次要指标的Meta分析结果

Tab 1 Result of Meta-analysis of secondary indicators

指标	纳入研究数	异质性	统计学模型	Meta分析结果
痊愈率	7 ^[6, 14-18, 20]	$P=0.90, I^2=0$	固定效应模型	RR=1.59, 95%CI(1.23, 2.06), $P<0.001$
显效率	13 ^[2, 6, 11-20, 22]	$P=0.90, I^2=0$	固定效应模型	RR=1.41, 95%CI(1.24, 1.60), $P<0.001$
有效率	13 ^[2, 6, 11-20, 22]	$P=0.73, I^2=0$	固定效应模型	RR=0.93, 95%CI(0.79, 1.10), $P=0.40$

2.3 发表偏倚分析

由于记录不良反应发生率的临床研究较少,因此本文仅选取了总有效率为指标,采用漏斗图和Egger检验对发表偏倚进行定性和定量分析,并对存在发表偏倚的结局指标运用剪补法进行校正。

2.3.1 发表偏倚结果分析 以总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图3。由图3可知,各研究散点分布较为对称且呈现一定的漏斗状趋势。为进一步验证发表偏倚结果的准确性,对总有效率进行Egger定量检验。结果显示, P 值为0.000,表明纳入文献出现发表偏倚,对此本文将运用剪补法进行校正。

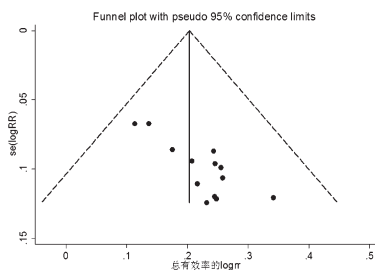


图3 总有效率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of total response rate

2.3.2 发表偏倚校正 采用剪补法识别和校正由发表偏倚引起的倒漏斗图不对称和Egger检验小于0.001的问题^[23-24]。结果显示,剪补法校正后得到试验组疗效优于对照组的结论,与剪补法校正前所得结论相同。

2.4 敏感性分析

为提高分析结果的稳定性,本文根据文献的样本

量、试验记录详细程度、表述清晰度等方面对14项研究进行综合考量和筛选,剔除样本量较小,文献中存在重要信息记录缺失和表述问题的3项研究[范焯(2012)^[11]、张丽丽(2014)^[15]和张玉英(2014)^[16]]以及以神经功能缺损改善情况和不良反应发生情况为结局指标的1项研究[孙惊涛(2016)]^[21]。

以总有效率为结局指标进行敏感性分析,详见图4。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[RR=1.20, 95%CI(1.13, 1.28), $P<0.001$]。

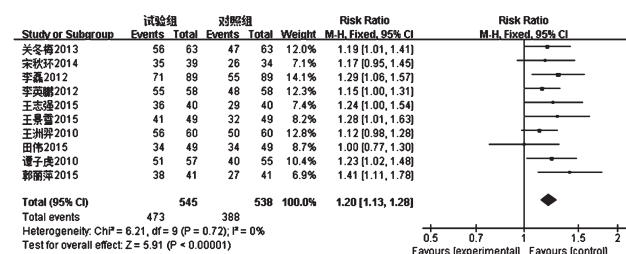


图4 两组患者总有效率的敏感性分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of sensitivity analysis in 2 groups

3 讨论

中医认为“运行不畅或离经之血则为瘀”,而缺血性中风是“血瘀于脑府”,即由于血管阻塞引发脑供氧不足而产生脑功能丧失的一组表现,因此中医认为活血化瘀是治疗急性缺血性脑卒中的主线。血栓通注射液是通过提取中草药三七中的有效成分三七总皂苷精制而成。三七总皂苷可以抑制血小板聚集、黏附,抗凝血酶活性并促进纤维蛋白溶解和血液循环,进而起到防止血栓形成、活血化瘀、改善血液微循环的功效^[25-26]。由于临床上单用纤溶酶治疗往往存在时间窗限制且易发生颅内出血等并发症,而单用血栓通注射液治疗往往不及西药效果显著。因此,期望通过纤溶酶与血栓通注射液联合应用对急性缺血性脑卒中中进行全方位治疗。

3.1 两组疗效比较

本次Meta分析结果显示,试验组患者总有效率、痊愈率和显效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者有效率和不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。为了进一步验证结果的稳定性,本文在剔除质量较低的小样本研究后,以总有效率为结局指标进行了敏感性分析,得到的结果也支持试验组疗效优于对照组这一结论,证明了结果的稳定性。

3.2 本研究的优势

在我国,已有一些学者开展了中西医结合治疗脑卒中的相关研究。于莉^[27]纳入了3项临床研究,对中西医结合治疗对比单纯西医治疗脑卒中进行了系统评价,结果显示中西医结合治疗组患者的神经功能缺损评分显著优于单纯西医治疗组。但该文献存在纳入研究的文献数量较少,且并未对研究对象、所选药物和治疗方法

等进行详细说明的局限性。方晓磊^[28]纳入11篇中西药联合治疗与单纯溶栓治疗急性脑梗死疗效比较的临床研究,该文以总有效例数为疗效指标,通过Meta分析对两组治疗方案的疗效进行了比较,但受所选文献质量的限制,仅得出中西药联合治疗可能优于单纯溶栓治疗的结论。此外,该文在对纳入的临床研究干预措施的筛选上,并未对所用药物进行详细的限定,存在一定的临床异质性。

本文在总结之前研究经验的基础上,全面收集所有相关研究,并对纳入研究的文献进行了严格的筛选和详细的说明,再用定量合成的方法对资料进行统计学处理,得到了纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中更为有效这一综合结论。与以往的研究相比,本文得出的结论具有更高的可信度和临床借鉴价值。

3.3 本研究的局限性及对进一步研究的建议

本文所得总有效率的结论存在一定的发表偏倚,产生的原因可能有以下3点:第一,本文最终纳入的均为国内已发表的文献,未发表的文献并没有纳入;第二,由于本文研究的是纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中的文献且研究对象限定为我国急性缺血性脑卒中患者,因此检索到的相关英文文献或其他语种的文献较少,且检索到的中文文献数量也相对有限;第三,根据改良的Jadad量表的评分,本文纳入的研究得分多数为2~3分,文献质量有待提高。由于存在发表偏倚,因此本文通过剪补法,对总有效率的结果进行校正。结果发现,校正前后所得结论一致,表明本文结果较稳定。

本文纳入的研究均为国内发表的脑卒中临床研究,样本量较小,质量较低且未纳入灰色文献,因此所得结果有一定的发表偏倚。期望在未来关于纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床效果比较研究中,可以进一步扩大样本量,并严格地按照相应的标准进行RCT以提高研究结果的可信度。

综上所述,纤溶酶联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性均较好。

参考文献

[1] 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2005:2664-2674.

[2] 王洲羿.血栓通联合纤溶酶治疗急性脑梗死的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2010.

[3] Group Tniondasr-pss. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *New Engl J Med*, 1995, 333(24): 1581-1587.

[4] 王新德.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华精神科杂志,1996,29(6):379-380.

[5] 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[J].中国医学前沿杂志:电子版,2010,2(4):50-60.

[6] 谭子虎,王洲羿,蔡丽,等.血栓通联合纤溶酶治疗急性脑梗死的临床观察[J].湖北中医杂志,2010,32(5):46-47.

[7] 全国第四届脑血管病学术会议.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,1996,29(6):381-383.

[8] 李海涛,余正.血栓通辅助治疗急性脑梗死有效性和安全性的Meta分析[J].中国药物警戒,2012,9(10):584-590.

[9] Collaboration TC. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0 [EB/OL].(2014-10)[2016-10-14]. <https://training.cochrane.org/handbook>.

[10] Jandad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

[11] 范焯.纤溶酶联合血栓通治疗急性脑梗死的临床应用研究[J].中国社区医师(医学专业),2012,8(14):44-45.

[12] 李磊.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床应用研究[J].现代预防医学,2012,39(7):1842-1843.

[13] 关冬梅.纤溶酶联合血栓通治疗分水岭梗死临床疗效观察和安全性[J].中国医学工程,2013,21(3):123.

[14] 宋秋环.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床应用研究[J].基层医学论坛,2014,18(16):2110-2111.

[15] 张丽丽.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床观察[J].中国医学工程,2014,22(8):34.

[16] 张玉英.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床应用研究[J].临床医学,2014,34(4):45-46.

[17] 郭丽萍.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床应用研究[J].中国实用医药,2015,10(36):146-147.

[18] 田伟.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床应用研究[J].中国实用医药,2015,10(3):176-177.

[19] 王景雪.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中疗效观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(4A):94-95.

[20] 王志强.血栓通联合纤溶酶治疗急性脑梗死的临床效果观察[J].河南医学研究,2015,24(10):81-82.

[21] 孙惊涛.纤溶酶联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床应用研究[J].中国现代药物应用,2016,10(10):136-137.

[22] 李英鹏,张洪霞.纤溶酶联合血栓通治疗分水岭脑梗死的临床研究[J].医药前沿,2012,2(8):47-48.

[23] 王丹,牟振云,瞿俊霞.Stata软件在Meta分析发表性偏倚识别中的探讨[J].现代预防医学,2008,35(15):2819-2822.

[24] 张天嵩,钟文昭.非参数剪补法在stata中的实现[J].循证医学,2009,9(4):240-242.

[25] 蒙兰青,黄瑞雅.三七总皂苷治疗脑卒中机制的研究进展[J].右江医学,2008,36(4):478-450.

[26] 齐家.三七制剂治疗急性中风临床疗效的系统评价[D].北京:北京中医药大学,2016.

[27] 于莉.中西医结合卒中单元治疗急性期脑卒中疗效的系统评价[D].沈阳:辽宁中医药大学,2010.

[28] 方晓磊.血栓通注射液协同爱立通对急性脑梗死静脉溶栓治疗的初步临床研究[D].北京:北京中医药大学,2005.

(收稿日期:2016-10-18 修回日期:2017-03-14)
(编辑:申琳琳)