

安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价

李可建 山东中医药大学(济南 250014)

摘要:目的: 系统评价安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期的疗效及安全性。方法: 搜集其随机对照试验文献, 筛选合格研究, 应用 Jadad 评分法进行质量评价, 运用异质性检验、Meta-分析、漏斗图分析、敏感性分析等方法统计相关数据。结果: 9 项研究符合纳入标准, Jadad 评分所有研究得分均低于 3 分, 属低质量文献。Meta-分析结果显示, 总有效率比较的相对危险度(RR 值) = 1.16, 99% 的可信区间(CI 值) 为(1.04, 1.29); 神经功能缺损评分比较的合并 WMD = -5.27, 99% CI 为(-8.67, -1.86); 副作用皮疹发生率比较的 RR 及 99% CI 为 0.63(0.06, 6.82)。提示: Meta-分析该制剂具有改善缺血性中风急性期患者神经功能缺损状况的作用, 且安全性较高。由于纳入研究质量普遍较低等因素影响, 降低了该系统评价结论的可靠性。

关键词: 中风/ 中医药疗法 安宫牛黄丸/ 治疗应用 @ 系统评价

本研究旨在对安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期的随机对照试验进行系统评价, 以了解该药的疗效和安全性。

1 资料与方法 **1.1 纳入标准** 根据国际循证医学/ Cochrane 协作网工作手册标准, 制定安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期的临床随机对照试验文献的纳入标准: ①试验采用随机对照设计方案; ②试验选择研究对象依据公认、权威的缺血性中风诊断标准; ③试验所纳入的病例均为缺血性中风急性期, 病程在 30d 以内; ④文献中所选患者不合并严重器质性疾病及并发症; ⑤试验措施为安宫牛黄丸及其类方制剂; ⑥预期获得的结局判定标准明确, 至少包括神经功能缺损评分改善、残障率、病死率、治疗过程中的不良事件发生率、生活能力测量、生存质量评估中的一项。排除标准: ①试验采用非随机对照试验: 未明确分组方法; 或文章中以“随机抽样法分组”、“随机设立……组”、“随机选定……组”等字样描述分组过程, 不属于规范的随机分组方法, 不纳入; 或文章中指出按生日、住院日、住院号、门诊号等末位数字分组, 或按入院顺序分组者, 为半随机分组, 不纳入; ②纳入患者包括外伤、颅内血管畸形、颅内动脉瘤、颅外段动(静)脉疾病、脑动脉炎所致的缺血性脑血管疾病; ③试验措施受非安宫牛黄丸制剂干扰; ④对照措施为相互对照, 对照用药疗效不确定。

1.2 文献检索 根据国际循证医学中心/ Cochrane 协作网工作手册标准, 采用计算机和手工相结合的方法进行检索。检索的数据库包括中国生物医学文献光盘数据库、中文期刊网全文数据库、中国优秀博士

学位论文全文数据库、中国医用信息资源系统(维普)、MEDLINE、Cochrane 图书馆。手工检索学术会议论文集, 并在临床试验报告论文或综述的参考文献中追踪查阅相关文献。

1.3 文献质量评价标准 采用 Jadad 评分标准^[1] 评价纳入研究文献质量, 描述随机方法、随机分配方案隐藏、盲法、盲法方案、意向分析 5 个方面, 每个方面 1 分, 得分大于等于 3 分为高质量文献, 得分小于 3 分为低质量文献。

1.4 统计分析方法 应用国际循证医学协作网提供的统计软件 Revman4.2.7 对所收集的数据进行统计。计数资料用相对危险度(Relative risk, RR), 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD), 两者均以 99% 可信区间(confidence intervals, CI) 表示。当纳入研究异质性检验结果 $P > 0.05$ 时, 采用固定效应模型(fixed effects model) 做 Meta-分析; 当纳入研究异质性检验结果 $P \leq 0.05$ 时, 采用随机效应模型(random effects model)。此外, 采用敏感性分析检测 Meta-分析结果的稳定性, 采用倒漏斗图(funnel Plot analysis) 分析潜在的发表偏倚^[2]。

2 结果 **2.1 纳入研究概述** 最初检出相关文献 228 篇, 通过检索出的引文信息筛除明显不合格文献 41 篇, 剩余文献中有 4 篇无法找到原文, 最后收集原文文献共 183 篇。因设计方案为非随机对照试验、研究对象含恢复期患者、试验措施不符、对照用药疗效不确定、一稿两投等原因, 筛除不符合纳入标准的文献 171 篇; 另外, 有 3 篇文献由于研究对象疾病分期或诊断标准不明确(未能同作者取得联系), 与未查及原文的文献一同被列入待评价研究。最终 9 篇随机对照文献被纳入本系统评价^[3-11]。

所有纳入研究均在国内外进行,无临床多中心协作研究,9 项研究共纳入患者 553 例,均为住院患者,平均样本数为 61 例,患者最小年龄 35 岁,最大 80 岁,总体情况为男性多于女性。所有纳入研究均有明确公认的诊断标准,所有患者均经 CT 或 MRI 确诊为缺血性中风,病程均在 30d 以内。6 项研究明确排除标准^[3-11],所有研究均未明确病例脱落与剔除标准。试验措施为醒脑静注射液、清开灵注射液、清开灵滴丸,对照方法均为空白对照。所有纳入试验均明确疗程,最长 28d,最短 10d。所有研究均采用 1995 年(或 1986 年)全国第四届(或第二届)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为判效指标。无基线状况不一致及脱落病例报道,无病死率、并发症及患者生存质量评估报道。

2.2 纳入研究的方法学质量 2 项研究介绍了随机方法(随机数字表法)^[4,9],所有试验随机方案是否隐藏均不详;所有试验均未采用了盲法;所有试验是否进行长期疗效的追踪观察和随访均不详。采用 Jadad 评分标准对每篇文章的方法学质量进行评价,得分均小于 3 分,属低质量文献,研究特征详见表 1。

表 1 纳入研究特征一览表

编号	发表时间	病例数 (T/C)	试验措施	疗程 (d)	Jadad 评分	不良反应
吴(3-35)	1999	40(20/20)	醒脑静注射液	15	1	不详
沈(3-64)	2002	78(43/35)	醒脑静注射液	10	2	不详
吴(3-76)	1999	42(21/21)	醒脑静注射液	14	1	不详
梁(3-95)	2000	80(40/40)	清开灵注射液	28	1	无
杨(3-102)	2003	58(30/28)	清开灵注射液	20	1	无
童(3-106)	2001	66(33/33)	清开灵注射液	14	1	不详
谭(3-118)	2003	65(33/32)	清开灵注射液	14	2	皮疹
曾(3-119)	2003	64(34/30)	清开灵注射液	20	1	不详
张(3-129)	2005	60(30/30)	清开灵滴丸	14	1	无

2.3 倒漏斗图 以改善神经功能缺损的总有效率作倒漏斗图,图形显示左右不对称,提示存在发表性偏倚的可能性较大,如图 1 所示。

2.4 疗效比较的 Meta- 分析结果 2.4.1 神经功能缺损改善比较的 Meta- 分析结果 9 项试验有神经功能缺损改善比较的计数资料,以总有效率(包括痊愈、显效和有效)、无效率为判效指标,对此作 Meta- 分析,并

根据用药种类不同进行组分析,统计结果见表 2。

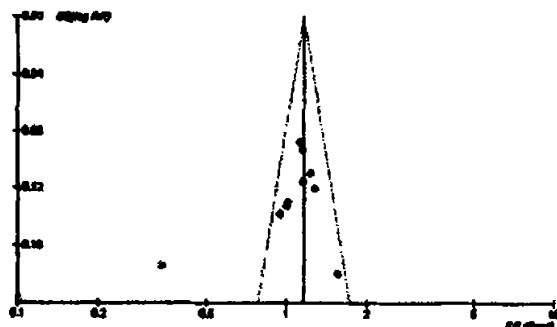


图 1 安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期总有效率比较的 RR 漏斗图

表 2 安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期总有效率比较的 Meta- 分析结果

亚组研究	试验组 (n/N)	对照组 (n/N)	权重 (%)	RR (fixed) 99% CI
01 沈(3-64)	40/43	29/35	15.33	1.12 (0.90, 1.41)
醒脑 吴(3-35)	17/20	17/20	8.15	1.00 (0.71, 1.41)
静注 吴(3-76)	17/21	18/21	8.63	0.94 (0.66, 1.35)
亚组合并效应量(99% CI)	74/84	64/76	32.11	1.04 (0.88, 1.23)
注 异质性检验: $\chi^2 = 1.32, df = 4 (P = 0.37), I^2 = 0\%$				
液 亚组合并效应量检验: $Z = 0.66 (P = 0.51)$				
02 梁(3-95)	31/40	20/40	9.59	1.55 (0.98, 2.46)
清开 谭(3-118)	26/33	25/32	12.17	1.01 (0.72, 1.41)
开 童(3-106)	31/33	27/33	12.95	1.15 (0.90, 1.46)
灵 杨(3-102)	27/30	22/28	10.91	1.15 (0.85, 1.54)
注 曾(3-119)	32/34	23/30	11.72	1.23 (0.93, 1.63)
射亚组合并效应量(99% CI)	147/170	117/163	57.34	1.20 (1.04, 1.39)
液 异质性检验: $\chi^2 = 4.27, df = 4 (P = 0.37), I^2 = 6.3\%$				
亚组合并效应量检验: $Z = 3.24 (P = 0.001)$				
03 张(3-129)	28/30	22/30	10.55	1.27 (0.93, 1.74)
清开亚组合并效应量(99% CI)	28/30	22/30	10.55	1.27 (0.93, 1.74)
滴 液 亚组合并效应量检验: $Z = 2.00 (P = 0.05)$				
丸 合并效应量(99% CI)	249/284	203/269	100.00	1.16 (1.04, 1.29)
异质性检验: $\chi^2 = 8.20, df = 8 (P = 0.41), I^2 = 2.5\%$				
合并效应量检验: $Z = 3.61 (P = 0.0003)$				

报告了神经功能缺损评分计量数据比较的 2 项研究试验措施均采用清开灵注射液,对此作 Meta- 分析,统计结果见表 3。

表 3 安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期神经功能缺损评分改善状况比较的 Meta- 分析结果

研究	试验组 样本数	试验组均数 (SD)	对照组 样本数	对照组均数 (SD)	权重 (%)	WMD (fixed) 99% CI
杨(3-102)	30	-12.34(6.84)	28	-6.24(6.90)	53.69	-6.10 (-10.75, -1.45)
曾(3-119)	34	-14.07(7.47)	30	-9.77(8.01)	46.31	-4.30 (-9.31, 0.71)
合并效益量(99% CI)	64		58		100.00	-5.27 (-8.67, -1.86)
异质性检验: $\chi^2 = 0.46, df = 1 (P = 0.50), I^2 = 0\%$						
合并效应量检验: $Z = 3.98 (P < 0.0001)$						

2.4.2 日常活动能力改善比较的 Meta-分析结果 1 项试验报道了日常活动能力改善状况评分, 统计结果见表 4。

表 4 安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期日常活动能力评分改善状况比较的统计结果

研究	试验组 样本数	试验组均数 (SD)	对照组 样本数	对照组均数 (SD)	权重 (%)	WMD (fixed) 99% CI
曾 (3-119)	34	-2.40(1.60)	30	-1.37(1.62)	100.00	-1.03 (-2.07, 0.01)
合并效益量(99% CI)	34		30		100.00	-1.03 (-2.07, 0.01)

合并效应量检验: $Z=2.55(P=0.01)$

2.4.3 在纳入研究中, 有多个试验同时报道了安宫牛黄丸制剂对血液流变学、血生化等指标的影响, 但由于检测指标本身即存在较大的变异, 同时测定方法、仪器、正常值范围等, 在不同的单位不尽相同, 对这些效应量合并意义不大, 因此本文暂不对这些指标进行分析比较。

2.5 不良反应发生率比较的统计分析结果

纳入文献中 5 篇未报道是否出现不良反应; 其余 4 项研究对此有描述, 其中 1 项研究报道了试验组 33 例患者出现皮疹 2 例, 对照组 32 例患者出现皮疹 3 例, 其 RR (99% CI) 为 0.63 (0.06, 6.82)。

2.6 敏感性分析结果 总有效率比较的 Meta-分析结果、神经功能缺损评分比较的 Meta-分析结果中逐一排除某研究重新进行 Meta-分析的结果与未排除前的结果比较, 改变不明显, 说明安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期的 Meta-分析结果较稳定可靠。

3 结论 3.1 疗效分析

临床总有效率及神经功能缺损评分比较的 Meta-分析结果均显示安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期既有临床意义, 又有统计学意义, 99% CI 具有较好精密度, 敏感性分析亦显示 Meta-分析结果稳定可靠。因此, 安宫牛黄丸制剂具有改善缺血性中风急性期神经功能缺损情况的作用。根据用药种类进行的亚组分析, 统计结果显示清开灵注射液疗效优于其它种类的安宫牛黄丸制剂。

安宫牛黄丸制剂治疗缺血性中风急性期日常活动能力评分改善状况比较的统计结果无统计学意义, 提示目前尚不能确定安宫牛黄丸制剂是否可改善缺血性中风急性期患者日常活动能力。该结论与神经功能缺损评分比较的 Meta-分析结果不一致, 其主要原因在于报道上述两种疗效评价指标的研究数量不同。

由于所有研究治疗后随访情况均不详, 因此无法判断安宫牛黄丸制剂是否可影响缺血性中风急性期患者神经功能缺损情况、日常活动能力及生存质量等方面的长期疗效。

3.2 安全性分析

所有研究共报道使用清开灵注射液期间出现皮疹 1 种不良反应, 其发生率比较的统计分析结果无统计学意义, 提示缺血性中风急性期使用安宫牛黄丸制剂安全性较高。

病死率是一个反映药物安全性的重要指标, 由于尚无试验报道, 因此无法判断安宫牛黄丸制剂是否可影响缺血性中风急性期病死率。

3.3 异质性原因分析 系统评价过程中, 笔者考虑到安宫牛黄丸制剂种类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 2)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, 故本系统评价暂无法定量分析由此可能导致的临床异质性。

3.4 影响系统评价结论的因素 纳入研究质量较低是影响本系统评价结论的一个最重要原因: ①多数研究随机方法不明确, 均不进行随机分配方案隐藏; ②所有研究无病例脱落及剔除标准; ③所有研究均未采用盲法; ④所有试验均未介绍研究者及患者依从性情况; ⑤所有研究随访时间不明确; ⑥纳入研究样本数偏低, 均未进行样本数估算; ⑦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系统评价结论的因素。

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系统评价结论的可靠性。要进一步验证安宫牛黄丸制剂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, 除了采用实验室检查及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、生活质量评估等, 以便更好的验证其疗效及安全性。本系统评价无利益冲突。

参考文献

- [1] Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials 1996, 17: 1-12
- [2] 王家良, 王吉耀, 王觉生等. 临床流行病学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001. 8

[3] 吴玉生,王钊,姜立平.醒脑静注射液对急性脑梗死患者单核细胞CD+ 54 分子表达的影响[J].中西医结合实用临床急救,1999,6(5):224-225

[4] 沈红权,范华昌,冯青根等.醒脑静注射液对急性脑梗塞血脑屏障修复的探讨[J].上海医学,2002,25(S1):103-105

[6] 吴玉生,姜立平,王占奎等.醒脑静注射液对急性大灶性脑梗塞患者血清肿瘤坏死因子、可溶性血管细胞粘附分子-1的影响[J].中药药理临床,1999,15(5):45-46

[6] 梁盛华.清开灵治疗急性脑梗死40例疗效观察[J].广西医学,2000,22(1):207-208

[7] 杨望新,刘翠青,康建军等.大剂量清开灵治疗

30例急性脑梗死临床观察[J].中华实用中西医杂志,2003,16(2):186-187

[8] 童蓓丽.清开灵在缺血性脑卒中的应用观察[J].四川中医,2001,19(12):32-33

[9] 谭峰,顾卫,黄涛等.清开灵注射液对急性脑梗死患者血小板CD62P与细胞因子的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(3):195-197

[10] 曾海,冯平.清开灵注射液治疗急性脑梗死34例临床观察[J].中国中医急症,2003,12(3):237-238

[11] 张行运,莫中周.清开灵滴丸治疗急性脑梗塞疗效观察[J].中华实用中西医杂志,2005,18(2):168

(收稿2006-02-19;修回2006-04-07)

大秦苁汤加减治疗急性缺血性中风30例

屈小元 陕西中医学院中西医结合系2006届研究生(712083)

赵恒芳 陕西省西安市华山机械公司分厂医院(710043)

摘要:目的:观察应用祛风活血化瘀中药大秦苁汤加减治疗急性缺血性中风的疗效。方法:观察组30例用大秦苁汤加减治疗,对照组30例用维脑路通治疗。结果:观察组总效率87%,对照组总效率57%。提示:本方对血液流变性多项指标有显著改善,急性缺血性中风患者在常规治疗的基础上加祛风活血化瘀中药治疗可提高疗效。

关键词:脑缺血/中医药疗法 活血祛瘀剂/治疗应用 祛风药/治疗应用 祛痰剂(中药)/治疗应用

2004~2006年,我们应用祛风活血化瘀中药治疗,取得较好疗效,报道如下。

临床资料 西医诊断符合1995年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议制定的诊断标准,即《各类脑血管病诊断要点》^[1],并经颅脑CT或MRI证实。两组性别、年龄、既往史积分、伴发病积分对照无显著性差异($P > 0.05$),有可比性。

治疗方法 对照组用西药治疗静滴维脑路通注射液400mg(+)0.9%(+)氯化钠注射液250ml,观察组在前者基础上加大秦苁汤加减治疗。处方:秦苁20g,川芎、当归、赤芍各15g,桃仁、红花、郁金、菖蒲各10g,防风、生地各9g,羌活、黄芩各8g。水煎服,每日1剂,15d为1疗程。

疗效标准 参照1995年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议通过的《临床疗效评定标

准》^[2]。并于治疗前后抽取空腹静脉血6ml,进行血液流变性指标测定,观察全血黏度、血浆黏度、红细胞压积。

治疗结果 观察组显效10例,有效16例,无效4例,总有效率87%;对照组显效5例,有效12例,无效13例,总有效率57%。两组对照($P < 0.05$)。两组治疗前后神经功能缺损评分见表1。

表1 两组治疗前后神经功能缺损评分情况(分, $\bar{x} \pm SD$)

组别	n	神经功能缺损评分(分)	
观察组	30	试验前	21.15 ± 7.09
		试验后	12.25 ± 5.25* * Δ
对照组	30	试验前	21.82 ± 8.74
		试验后	16.15 ± 6.19*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,* * $P < 0.01$;