

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.018

银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死临床疗效系统评价

汪茜,冯文涛[△],田甜

(四川省第五人民医院,四川 成都 610000)

摘要:目的 系统评价银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的疗效。方法 检索中国期刊全文数据库、维普中文科技全文数据库、万方数据库等,收集银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的随机对照试验,采用 Rev Man 5.3 软件分析数据。结果 初检出 78 篇文献,经筛选后纳入 16 篇随机对照研究文献。Meta 分析结果显示,干预组与对照组治疗后神经功能缺损评分比较有统计学异质性 [$MD = -1.51, 95\% CI(-1.73, -1.29), P < 0.000 01$];临床有效率有统计学异质性 [$OR = 2.99, 95\% CI(2.24, 3.99), P < 0.000 01$];6 篇研究中报道有轻微不良反应事件。结论 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死疗效确切,且不良反应发生率低。基于当前对银杏二萜内酯葡胺注射液的研究依据,其长期疗效和安全性尚需远期高质量的研究来支持。

关键词:银杏二萜内酯葡胺;急性脑梗死;系统评价;Meta 分析;神经功能缺损

中图分类号:R285.6;R255.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0056-04

Clinical Effect of Ginkgo Biloba Two Terpene Lactone Meglumine Injection for Treating Acute Cerebral Infarction: a Systematic Review

Wang Qian, Feng Wentao, Tian Tian

(The Fifth People's Hospital of Sichuan, Chengdu, Sichuan, China 610000)

Abstract: Objective To systematically review the clinical effect of Ginkgo Biloba Two Terpene Lactone Meglumine Injection for treating acute cerebral Infarction. **Methods** Retrieved from CJFD, VIP, CSPD, randomized controlled trials(RCTs) about Ginkgo Biloba Two Terpene Lactone Meglumine Injection in the treatment for acute cerebral Infarction were collected, the data were analyzed by using RevMan 5.3 statistical software. **Results** Totally 78 literatures were first retrieved, and 16 RCTs were included after screening. Meta analysis showed that the scores of NIHSS in the intervention group and the control group were statistically different after treatment [$MD = -1.51, 95\% CI(-1.73, -1.29), P < 0.000 01$], the effective rates in the two groups were statistically different [$OR = 2.99, 95\% CI(2.24, 3.99), P < 0.000 01$]. Slight ADRs were reported in 6 studies. **Conclusion** Ginkgo Biloba Two Terpene Lactone Meglumine Injection for treating acute cerebral Infarction has good effect and low incidence rate of adverse reactions. Based on the current studies for inkgo Biloba Two Terpene Lactone Meglumine Injection, its long-term efficacy and safety need to be supported by long term and high quality studies.

Key words: Ginkgo Biloba Two Terpene Lactone Meglumine Injection; acute cerebral infarction; systematic review; Meta analysis; neurologic impairment

银杏二萜内酯葡胺注射液主要成分为银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 等,临床用于脑梗死(中风病中经络痰瘀阻络证)的治疗。体外试验显示,银杏二萜内酯对缺血缺氧的 SH-SY5Y 细胞具有保护作用,其保护机制可能与细胞内 cAMP/PKA/Bad 等通路的激活有关^[1]。动物试验显示,银杏二萜内酯可调节神经递质水平,对缺血-再灌注大鼠脑组织的损伤发挥治疗作用,能明显改善模型动物的神经功能缺损,减少细胞外游离钙内流,降低脑脊液中兴奋性氨基酸含量,改善脑脊液生化指标的水平^[2-3]。已有研究观察了银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的疗效,但由于各研究的对照组选择不一致,其中对照使用药物包含了舒血宁注射液、注射用血栓通、尤瑞克林等,不能直观地比较疗效。本研究中采用 Meta 分析方法,系统评价了银杏二萜内

酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

文献类型:银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。

研究对象:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》中的急性脑梗死诊断标准;经头颅 CT 或 MRI 确诊为急性脑梗死;年龄、性别不限。

干预措施:银杏二萜内酯葡胺注射液与阳性对照;银杏二萜内酯葡胺注射液+常规治疗与单用常规治疗。常规治疗定义为除银杏二萜内酯葡胺注射液的其他治疗,组间选用一致的常规治疗。

第一作者:汪茜,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)028-86600195-8005(电子信箱)1049612048@qq.com。

[△]通信作者:冯文涛,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电话)028-86600195-8005(电子信箱)winter67021@qq.com。

评价指标:神经功能缺损评分;有效率。

1.1.2 排除标准

非随机分组;重复发表;数据不全。

1.2 文献检索与筛选

检索策略:中文检索关键词为“银杏二萜内酯葡胺”“急性脑梗死”“缺血性脑卒中”。计算机检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库等,检索时间为建库至2017年。

文献筛选:2名研究者根据检索关键词检索相关文献,独立阅读文题、摘要,排除重复文献,全文阅读初筛所得文献,标注不符合纳入标准的文献,并在表格中注明理由,交叉核对后,意见不一致的由另1名研究人员协调解决。

1.3 统计学处理

采用 Rev Man 5.3 统计软件处理。采用相对危险度/危险比(RR)或比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示计数资料,用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示效应量大小的定量资料。

2 结果

2.1 检索结果

共检索出文献78篇,去除重复文献34篇,其中包括含量测定与工艺技术15篇,细胞或动物试验10篇,治疗其他疾病3篇,最终纳入16篇文献。涉及1687例患者,其中干预组985例,对照组702例。纳入研究疗程

均为14d,基本信息见表1。

2.2 文献方法学质量评价

在16篇纳入文献^[1-16]中,除3篇文献^[12-13,15]随机方法不清楚,盲目低风险外,其余文献均未提及随机方法、隐藏分组、盲目描述,且数据完整性呈低风险,选择性报告不清楚,其他偏倚来源呈低风险。

2.3 Meta分析结果

神经功能缺损评分:有13篇文献^[4-11,13-17]报道,见图1和图2。治疗前,两组患者神经功能缺损评分比较,无统计学异质性($P=0.63$, $I^2=0\%$),治疗后两组比较有统计学异质性($P<0.0001$, $I^2=94\%$);干预组患者优于对照组 $[MD=-1.51, 95\% CI(-1.73, -1.29), P<0.0001]$ 。

临床有效率:有13篇文献^[4-5,7,9-11,13-19]报道,合计1459例患者,见图3。经异质性检验($P=0.87$, $I^2=0\%$),干预组患者有效率优于对照组 $[OR=2.99, 95\% CI(2.24, 3.99), P<0.0001]$ 。

不良反应:有6篇文献^[6,9,13-16]报道,共26例患者,症状主要有头晕、恶心、皮疹等,反应均较轻微,均未报道具体药品不良反应。

2.4 发表偏倚检测

由图4可见,显示不完全对称,表明可能存在发表偏倚。

表1 纳入研究的基本信息

纳入研究	例数		干预措施		结局指标
	干预组	对照组	干预组	对照组	
李娟 2016 ^[4]	25	25	银 25 mg	血栓通注射液 400 mg	①②
张伟 2017 ^[5]	45	45	注射用血塞通 400 mg + 银 25 mg + 注射用尤瑞克林 0.15 pna	注射用血塞通 400 mg	①②③ ①④
肖展翅 2015 ^[6]	34	33	常规治疗 + 银 25 mg	常规治疗	①②
王敏 2016 ^[7]	57	63	常规治疗 + 银 25 mg	常规治疗	①⑤
张小罗 2017 ^[8]	50	51	常规治疗 + 银 20 mL	常规治疗 + 舒血宁注射液 20 mL	①②
邱斌 2015 ^[9]	32	31	常规治疗 + 银 25 mg	常规治疗 + 舒血宁注射液 10 mL	①②⑥
骆继业 2017 ^[10]	45	45	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg + 银 25 mg	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	①②
李守林 2017 ^[11]	35	35	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg + 银 25 mg	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	⑦⑧
訾英 2014 ^[12]	30	30	常规治疗 + 银 25 mg	常规治疗	①②
王静 2016 ^[13]	60	60	常规治疗 + 丹参川芎嗪 10 mL + 银 25 mg	常规治疗 + 丹参川芎嗪 10 mL + 奥 80 mg	①②
高聚 2015 ^[14]	40	40	常规治疗 + 银 5 mL	常规治疗 + 银杏达莫注射液 20 mL	①②
赵滨江 2013 ^[15]	312	104	银 20 mL	舒血宁注射液 20 mL	⑨
王晓勇 2017 ^[16]	40	40	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg + 银 25 mg	常规治疗 + 依达拉奉注射液 30 mg	①②
李海龙 2017 ^[17]	30	30	常规治疗 + 银 25 mg	常规治疗	①②④
华玉凡 2015 ^[18]	120	40	银 20 mL	舒血宁注射液 20 mL	①②⑨
陈培峰 2016 ^[19]	30	30	银 20 mL	丹参川芎嗪 10 mL	①②

注:常规治疗,抗血小板凝集、调脂治疗,阿司匹林/氯吡格雷、阿托伐他汀;结局指标,①神经功能缺损评分;②有效率;③脑血流灌注量;④血液流变学指标;⑤血清内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)检测;⑥血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)检测;⑦血流动力学参数;⑧加拿大神经学评分;⑨中医证候评分。银为银杏二萜内酯葡胺注射液,奥为奥扎格雷氯化钠注射液。

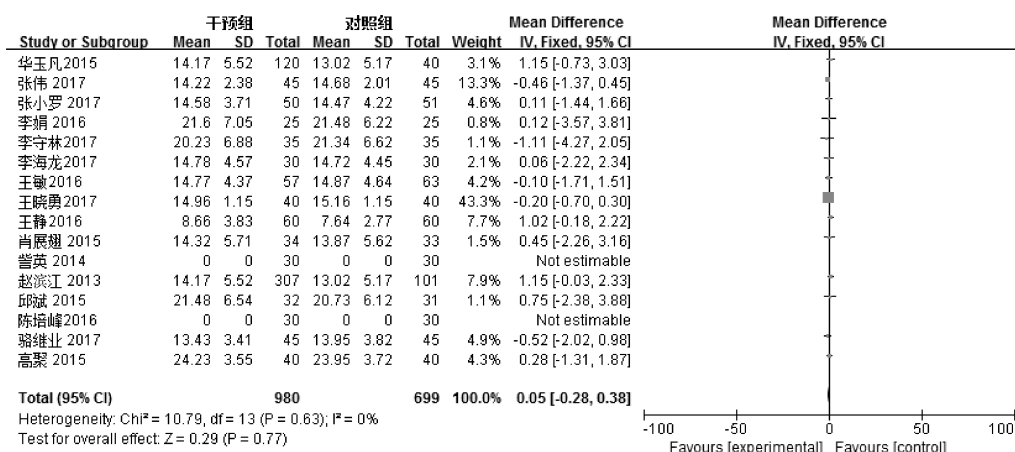


图1 两组患者治疗前神经功能缺损评分 Meta 分析森林图

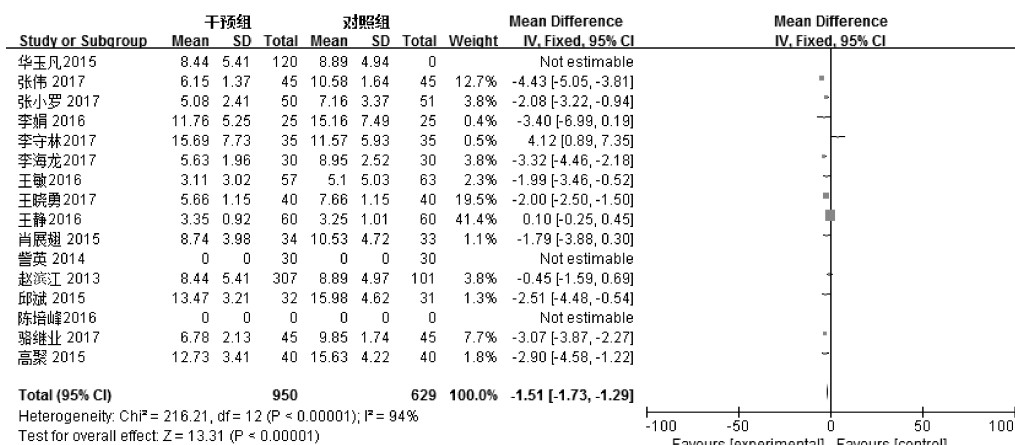


图2 两组患者治疗后神经功能缺损评分 Meta 分析森林图

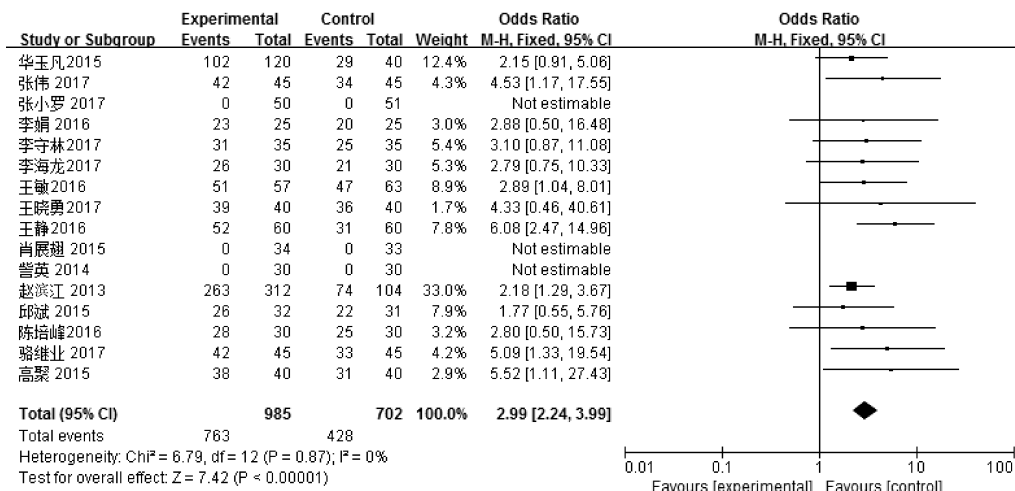


图3 两组患者临床有效率 Meta 分析森林图

3 讨论

急性脑梗死, 又称急性缺血性脑卒中, 是最常见的卒中类型, 占全部脑卒中的 60% ~ 80%。急性期一般是指发病后 2 周内, 处理强调早期诊断、早期治疗、早期康复和早期预防再发^[20]。脑梗死多在动脉粥样硬化基础上发展而来, 在形成血栓的过程中, 血小板起着重要作用。当血管内皮破损时, 血小板被激活, 形成血栓; 当微

血管变形时, 血小板破裂释放颗粒内容物, 如致密颗粒、溶酶体颗粒等, 其可释放多种活性物质, 会促使血小板进一步聚集^[21]。急性脑梗死患者的血小板、血流变学检查相关参数的异常均可提示疾病的危险性^[22]。

银杏二萜内酯葡胺注射液对患者的血液流变学有改善作用^[6, 12], 其中银杏内酯是很强的血小板活化拮抗剂, 可抑制血小板聚集, 减少血栓形成, 从而减少动脉粥样

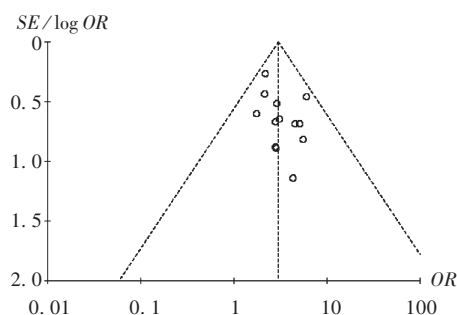


图4 发表偏倚倒漏斗图

样斑块的形成,达到早期预防的作用。文献[21]指出,改善脑血管循环的多种措施中的中成药已广泛用于治疗卒中,能改善神经功能缺损,值得进一步开展高质量的研究予以证实。脑梗死的急性发作期治疗,应根据患者情况首选溶栓或降纤药物,抗血小板药物和抗凝药物作为预防或减少疾病复发的选择,而中成药治疗可作为辅助药物。

本 Meta 分析结果显示,干预组神经系统缺损评分及临床有效率显著优于对照组,提示银杏二萜内酯葡胺注射液在治疗急性脑梗死有良好作用。仅有 6 篇文献报道了头晕、恶心、皮疹等轻度不良反应,表明其安全性较好。16 篇临床研究均采用随机分组,但具体方法未详述,故不能完全排除存在分组偏倚的可能,以凸显数据的差异性。有研究显示,不清楚或不充分的分组方法,可能夸大治疗疗效^[23]。虽然本研究证明了银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死有效,但在有些研究^[5,10-11,13]设计中,试验组银杏二萜内酯葡胺注射液有联合其他药物治疗,其他药物也有治疗脑梗死的功效,不能证明试验组得到的临床有效性完全来自银杏二萜内酯葡胺注射液。

基于当前对银杏二萜内酯葡胺注射液的研究依据,由于研究样本和研究质量的局限性,其长期疗效和安全性尚需远期高质量的研究来支持。

参考文献:

- [1] 刘秋,许治良,李娜,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对缺氧损伤的 SH-SY5Y 细胞保护作用[J]. 中国药理学通报,2015,31(7): 994-999.
- [2] 张雯,宋俊科,何国荣,等. 银杏二萜内酯对缺血/再灌注大鼠脑组织中神经递质的影响[J]. 中国药理学通报,2016,32(12):1648-1656.
- [3] 章晨峰,曹亮,邓奕,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对脑缺血再灌注大鼠行为学和脑脊液成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(20): 118-122.
- [4] 李娟,李守林,王娜. 银杏二萜内酯葡胺注射液与血栓通治疗急性脑梗死的疗效对比[J]. 心理医生,2016,22(26):117.
- [5] 张伟. 银杏二萜内酯葡胺联合尤瑞克林治疗大脑中动脉粥样硬化性脑梗死的临床效果[J]. 当代医药论丛,2017,15(11):2-4.
- [6] 肖展超,倪小红,李钢,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对脑梗死恢复期患者血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管

管病杂志,2015,13(16): 1828-1829.

- [7] 王敏,蔡胜男,李迪,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对急性脑梗死患者的神经功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(7): 29-30.
- [8] 张小罗,王位,陈亨平,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对急性脑梗死合并多发性颅内动脉狭窄患者血清 NO、ET-1 的影响及疗效观察[J]. 海峡药学,2017,29(4): 78-80.
- [9] 邱斌,肖展超. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(8): 1033-1035.
- [10] 骆继业,谢永鹏,陈晓斌. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗老年急性脑梗死疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(58): 16-18.
- [11] 李守林,朱伟,周小浩,等. 依达拉奉联合银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床医学研究与实践,2017,6(18):35-36.
- [12] 訾英,刘俊,李哲. 银杏二萜内酯葡胺注射液对缺血性脑卒中患者血流动力学的影响[J]. 中国组织工程研究,2014,12(B3):10-11.
- [13] 王静,苏东风,李岩松,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 世界中医药,2016(B3): 1275-1277.
- [14] 高聚,肖展超,姜华,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(4): 133-134.
- [15] 赵滨江,王振中,凌娅,等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期(痰瘀阻络证)Ⅲ期临床试验[J]. 中草药,2013,44(24): 3525-3530.
- [16] 王晓勇,骆守真,崔春丽. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死临床研究[J]. 河北中医,2017,39(9): 1328-1330.
- [17] 李海龙,尹晓新. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性脑卒中的临床观察[J]. 现代医院,2017,17(2): 239-240.
- [18] 华玉凡,谭子虎. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性卒中恢复期(痰瘀阻络证)的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2015.
- [19] 陈培峰. 银杏新制剂治疗缺血性脑卒中恢复期 30 例[J]. 光明中医,2016,31(15): 2195-2196.
- [20] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4): 246-257.
- [21] 吴学兵,余志良,王新华,等. 急性脑梗死中医证型与细胞及血小板参数的相关性分析[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(8): 1673-1675.
- [22] 张枫林. 急性脑梗死、急性脑出血患者血小板及血流变相关参数的观察分析[J]. 现代医药卫生,2006,22(20): 3112-3113.
- [23] Page MJ, Higgins JP, Clayton G, et al. Empirical evidence of study design biases in randomized trials: systematic review of Meta-Epidemiological studies[J]. PLoS ONE, 2016, 11(7): e0159267.

(收稿日期:2017-11-22;修回日期:2017-12-31)