

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.018

红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死有效性与安全性 Meta 分析*

刘莎莎, 王阿娇, 李媛媛, 吕国栋, 孙晓东[△]

(河北省廊坊市人民医院, 河北 廊坊 065000)

摘要:目的 系统评价红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、EmBase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方、维普数据库, 纳入红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT), 检索时限为 2007 年 10 月至 2017 年 7 月。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 11 个研究, 共 1 145 例患者, 其中试验组 582 例, 对照组 563 例; Meta 分析结果显示, 试验组总有效率显著高于对照组[OR = 3.96, 95% CI(2.77, 5.64), P < 0.01], 试验组神经功能缺损评分显著低于对照组[MD = -4.15, 95% CI(-5.32, -2.98), P < 0.01], 不良反应较少。结论 红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死, 疗效优于单用红花黄色素或依达拉奉。

关键词:红花黄色素; 依达拉奉; 急性脑梗死; 随机对照试验; 有效性; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R2-031; R972

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)20-0051-04

Efficacy and Safety of Safflower Yellow Combined with Edaravone in the Treatment of Acute Cerebral Infarction: A Meta-Analysis

LIU Shasha, WANG Ajiao, LI Yuanyuan, LYU Guodong, SUN Xiaodong

(The People's Hospital of Langfang, Langfang, Hebei, China 065000)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of safflower yellow combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** The randomized controlled trials(RCTs) of safflower yellow combined with edaravone in the treat-

*基金项目: 河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目[2017013048]。

第一作者: 刘莎莎, 女, 汉族, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)876025987@qq.com。

[△]通信作者: 孙晓东, 男, 满族, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)sunxiaodi77@qq.com。

消炎、祛风行气、祛湿活血之功效, 五加皮能祛风湿、补益肝肾、强筋壮骨, 两药合用能加强祛风除湿之功效, 同时还可改善筋骨痿软之证。

玻璃酸钠是一种大分子黏多糖物质, 是软骨基质和关节液的重要组成部分。有研究表明, 玻璃酸钠能有效阻止炎性介质的释放与扩散, 减少对痛觉感受的刺激, 从而缓解疼痛等症状^[11]。黄竞敏等^[12]发现, 玻璃酸钠能促进软骨的修复。玻璃酸钠在关节腔内起润滑作用, 可减少关节内组织间的相互摩擦, 并能发挥弹性作用; 抑制前列腺素的降解, 有助于减轻炎症、缓解疼痛^[13]。

本研究结果显示, A 组主要症状、次要症状改善程度优于 B 组和 C 组, 总有效率也较后两组高, 该联合疗法疗效明显优于单用清热祛湿散外敷治疗或玻璃酸钠关节腔注射治疗。表明中药外敷结合玻璃酸钠关节腔注射治疗湿热内蕴型膝关节滑膜炎疗效良好, 有助于改善症状。

参考文献:

- [1] 施桂英, 栗战国. 关节炎概要[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 165.
- [2] 陈百成, 王 飞, 孙 然, 等. 滑膜炎颗粒治疗急、慢性膝关节滑膜炎的临床疗效观察[J]. 中国骨与关节外科, 2014, 15(3): 226-230.
- [3] 林小东, 李华华. 关节腔臭氧注射配合中医辨证治疗创伤性

膝关节滑膜炎 45 例临床观察[J]. 颈腰痛杂志, 2014, 35(6): 481-482.

- [4] 孙 波, 崔述生, 吴寿长, 等. 软伤洗剂外用结合推拿治疗慢性损伤性膝关节滑膜炎 48 例[J]. 陕西中医, 2014, 7(9): 1189-1190.
- [5] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 368.
- [6] 范泽深, 梁晓辉, 孙绍裘, 等. 中药内服配合消炎散外敷治疗膝关节滑膜炎 24 例[J]. 中医导报, 2012, 18(3): 87-88.
- [7] 蒋东明. 96 例膝关节滑膜炎的中医辨证治疗[J]. 安徽中医临床杂志, 2002, 14(5): 381.
- [8] 徐淑云. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 527-556.
- [9] 张贵富, 王 志. 中医药治疗软组织损伤的作用机理研究进展[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(2): 174.
- [10] 张劲松. 膝痹独汤干预膝关节创伤性滑膜炎兔关节液中白细胞介素和肿瘤坏死因子 α 的水平[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(30): 5642.
- [11] 张 鹏. 玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2011, 4(7): 11.
- [12] 黄竞敏, 徐 义. 玻璃酸钠补充疗法治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 食品与药品, 2009(增刊): 40-42.
- [13] 凌沛学, 梁 虹, 贺艳丽, 等. 透明质酸钠在关节疾病中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(1): 1-4.

(收稿日期: 2019-01-07)

ment of acute cerebral infarction in PubMed, EmBase, CBMdisc, CNKI, Wanfang and VIP databases were searched from October 2007 to July 2017. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results** Totally 11 RCTs involving 1 145 patients were included, 582 cases in the experimental group and 563 cases in the control group. Meta-analysis showed that the total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group [$OR = 3.96, 95\% CI(2.77, 5.64), P < 0.01$], the score of National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) in the experimental group was significantly lower than that in the control group [$MD = -4.15, 95\% CI(-5.32, -2.98), P < 0.01$], and the adverse reactions in the experimental group were fewer. **Conclusion** The effect of safflower yellow combined with edaravone in treating acute cerebral infarction is better than that of safflower yellow or edaravone alone.

Key words: safflower yellow; edaravone; acute cerebral infarction; randomized controlled trials; efficacy; safety; Meta-analysis

急性脑梗死占脑卒中的60%~80%^[1],目前临床常用中西医结合治疗^[2]。红花黄色素提取自菊科植物红花,作用于神经系统可清除自由基,保护大脑功能,抑制细胞凋亡,改善记忆,同时还具有调脂、降压、抗炎,降低血液黏稠度等作用^[3];依达拉奉是自由基清除剂及抗氧化剂,可减轻脑细胞水肿,保护内皮细胞,抑制神经细胞损害,延迟神经细胞凋亡,保护脑神经等^[4]。本研究中对近几年国内外公开发表的关于红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT)进行Meta分析,以评价两药联用治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象符合2014年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》急性脑梗死诊断标准;疗程不短于2周;RCT;对照组使用常规治疗,包括抗血小板、调脂、降压、降糖等,不加用红花黄色素、依达拉奉(或只加其一),治疗组加用红花黄色素及依达拉奉;组间均衡性好,具有可比性。

排除标准:重复文献;试验数据有误;非RCT;动物试验;疗程不清;红花黄色素或依达拉奉用量不明;对照组选用特殊药物治疗。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EmBase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方、维普数据库;检索时限为2007年10月至2017年7月;追溯相关参考文献。中文检索词包括“红花黄色素”“依达拉奉”“急性脑梗死”“急性缺血性脑卒中”等,英文检索词包括“safflower yellow”“acute cerebral infarction”“randomized controlled trials”“meta-analysis”等。

1.3 结局指标

神经功能缺损评分;总有效率;药品不良反应;炎症因子水平。

1.4 文献质量评价与资料提取

由2名研究人员分别对文献进行筛选并交叉核对,必要时致电原作者确认具体实施过程,以Cochrane系统评价员手册推荐的RCT偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,如遇分歧,则通过讨论或与第3名研

究人员协助解决。评价内容:随机方法是否正确;分配是否隐藏;是否采用盲法;结果数据是否完整;有无选择性报告;是否存在其他偏倚等。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3统计学软件分析。二分类变量采用比值比(OR)为效应指标,连续变量采用均数差(MD)为效应指标,各效应指标均给出95%置信区间(CI)。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验,并结合 I^2 定量判断异质性。若研究间无异质性或异质性可接受($P > 0.1, I^2 < 50\%$)则采用固定效应模型分析;若存在异质性($P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$)则采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图分析文献偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

初步获得文献49篇,剔除重复文献后得13篇,阅读题目与摘要后排除非RCT 1篇,试验数据错误1篇,最终纳入文献11篇,均为中文文献。共1 145例患者,其中,试验组582例,对照组563例。纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数(T/C)	干预措施(C)	结局指标
黄晓勇 ^[5]	63/63	CT + YDLF	②
段圣杰等 ^[6]	30/30	CT + SY	①②③
邱曼等 ^[7]	40/40	CT + SY	②
张勇等 ^[8]	35/30	CT + SY	①②③
张云鹏 ^[9]	40/40	CT	①②③
赵艳 ^[10]	50/50	CT + SY	①②③
史益男 ^{*[11]}	40/60	CT + SY + YDLF	②
靳俊琴 ^[12]	58/58	CT + SY	①②③
梁建 ^[13]	42/38	CT + SY	①②③
黄晓勇 ^[14]	56/56	CT + YDLF	①②
黄忠卫 ^[15]	128/128	CT + YDLF	①②③④

注:T为试验组,C为对照组;CT为常规治疗,YDLF为依达拉奉,SY为红花黄色素制剂;YDLF、SY均静脉滴注,其中YDLF为每次30 mg、每日2次,SY为每次100 mg、每日1次;T治疗均为CT + SY + YDLF;疗程除*研究为21 d外,其余均为14 d;①为神经功能缺损评分,②为总有效率,③为药品不良反应,④为炎症因子水平。

2.2 纳入研究的偏倚风险评估

纳入的11个研究中,有2篇^[14-15]文献提及随机数

字表法, 1篇^[9]提及按入院时间进行随机分组, 其余8篇未描述随机方法; 11篇文献均未提及分配方法是否隐藏, 对受试者、研究者、结局评价者的施盲情况, 以及报告选择性偏倚和其他偏倚。偏倚风险条形图见图1。

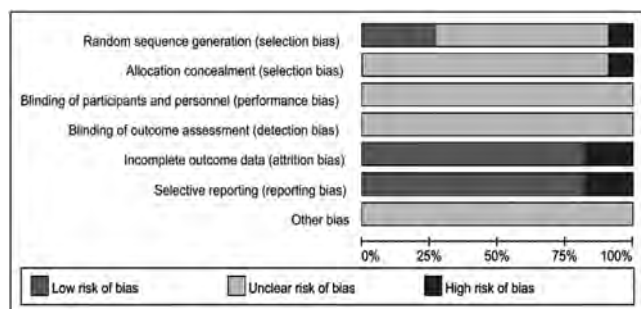


图1 偏倚风险条形图

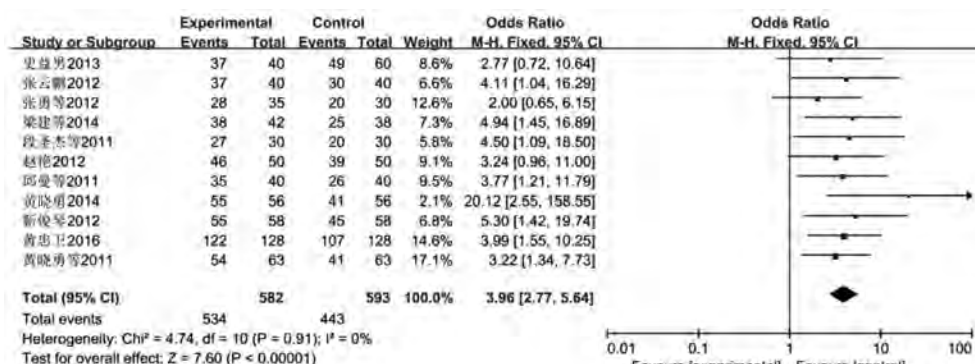


图2 总有效率 Meta 分析森林图

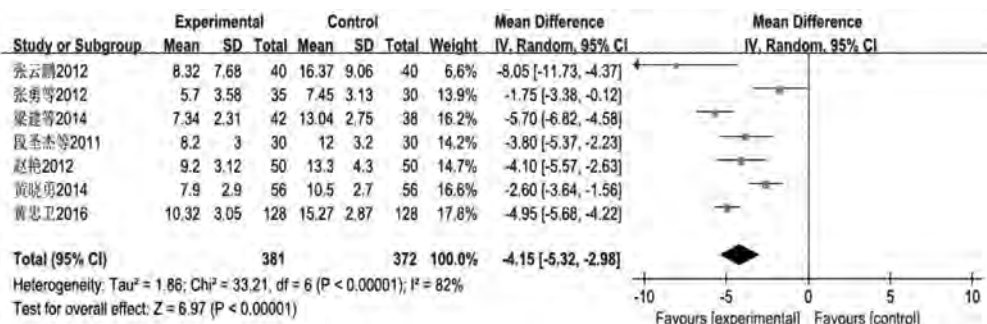


图3 神经功能缺损评分 Meta 分析森林图

滴速后, 患者症状改善, 未撤出治疗。

2.4 发表偏倚

对总有效率的文献绘制倒漏斗图(见图4)。可见, 图中散点集中分布在无效线两侧, 漏斗图基本对称, 提示纳入文献存在发表偏倚的可能性较小。

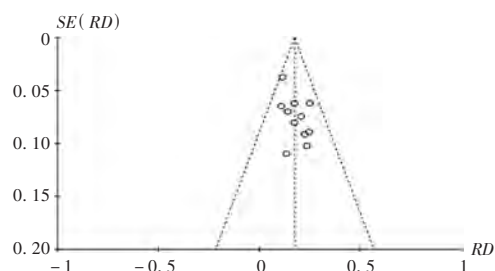


图4 总有效率倒漏斗图

2.3 Meta 分析结果

总有效率: 11个研究^[5-15]有报道。各研究间无统计学异质性($P = 0.91$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析(见图2)。结果显示, 试验组总有效率显著高于对照组 [$OR = 3.96$, 95% $CI(2.77, 5.64)$, $P < 0.01$]。

神经功能缺损评分: 7个研究^[6, 8-10, 13-15]有报道。各研究间有统计学异质性($P < 0.01$, $I^2 > 50\%$), 采用随机效应模型分析(见图3)。结果显示, 试验组神经功能缺损评分显著低于对照组 [$MD = -4.15$, 95% $CI(-5.32, -2.98)$, $P < 0.01$]。

安全性评价: 7个研究^[6, 8-10, 12-13, 15]报道了药品不良反应, 其中, 5篇^[9-10, 12-13, 15]研究提及未出现不良反应, 2篇^[6, 8]研究提及试验组出现一过性头晕1例, 减慢

2.5 敏感性分析

剔除不含神经功能缺损评分的文献分析, 结果显示, 剔除前后的合并结果无明显差异。

3 讨论

目前, 急性脑梗死的药物治疗主要采用中西医结合的方式, 红花黄色素和依达拉奉的联用在临床治疗中较常见。本研究结果也提示, 试验组总有效率和神经功能缺损评分均明显优于对照组, 且不良反应较少。

综上所述, 红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床疗效较好, 并能改善神经功能缺损评分, 降低炎症因子水平, 且不良反应较少。但本研究纳入文献质量较少, 其临床疗效的评价需要更多大样本、多中心、高质量的临床研究来证实。