

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.029

化风丹联合基础方案治疗中风有效性和安全性 Meta 分析*

许 岩¹,李丝雨¹,李亚楠¹,宋 玉²,万小青²,翟华强^{1△},商洪才³,金世元¹

(1. 北京中医药大学中药调剂标准化研究中心,北京 102488; 2. 贵州万胜药业有限责任公司,贵州 遵义 563005; 3. 北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

摘要:目的 评价化风丹联合基础方案(包括西医疗法、针刺等)治疗中风的有效性和安全性。方法 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普期刊全文数据库,以及 PubMed, Web of Science, The Cochrane Library 数据库,检索时限为各数据库自建库起至2021年8月23日。收集化风丹治疗中风的随机对照试验(RCT),提取资料,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评估文献质量,采用 Rev Man 5.3 统计学软件进行 Meta 分析。采用倒漏斗图分析潜在的文献发表偏倚,采用单研究逐次排除法进行敏感性分析检验,采用 GRADE 系统进行证据分级。结果 最终纳入 5 篇文献,共 392 例患者。试验组总有效率显著高于对照组[RR = 1.16, 95%CI (1.07, 1.27), P = 0.000 6],神经功能分级显著优于对照组[RR = 1.64, 95%CI (1.26, 2.12), P = 0.000 2],不良反应发生率与对照组无显著差异[RR = 1.08, 95%CI (0.49, 2.38), P = 0.86]。上述 3 个指标的倒漏斗图中,仅不良反应发生率显示可能存在发表偏倚,各文献敏感性均较低,稳健性较高,证据等级均为低质量或极低质量。结论 化风丹联合基础方案治疗中风的临床疗效相较于单独应用基础治疗方案效果更优,且无明显不良反应。但受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚需更多高质量研究验证。

关键词:化风丹;西医疗法;针刺;中风;随机对照试验;Meta 分析

中图分类号:R969.4;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)08-0112-05

Efficacy and Safety of Huafeng Dan Combined with Basic Therapy in the Treatment of Stroke: A Meta - Analysis

XU Yan¹, LI Siyu¹, LI Yanan¹, SONG Yu², WAN Xiaoqing², ZHAI Huaqiang¹, SHANG Hongcai³, JIN Shiyuan¹

(1. Research Center for Standardization of Traditional Chinese Medicine Dispensing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 102488;

2. Guizhou Wansheng Pharmaceutical Co., Ltd., Zunyi, Guizhou, China 563005; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100700)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Huafeng Dan combined with basic therapy (including western medicine therapy, acupuncture and so on) in the treatment of stroke. **Methods** The CNKI, WanFang, VIP, PubMed, Web of Science and the Cochrane Library database were searched from the inception to August 23, 2021 to collect the randomized controlled trial (RCT) of Huafeng Dan in the treatment of stroke. The data was extracted and the Cochrane risk of bias assessment tool was used to assess the quality of literature, Rev Man 5.3 statistical software was used for Meta - analysis. An inverse funnel plot was used to analyze potential publication bias, a single - study sequential exclusion method was used to conduct sensitivity analysis tests, and the GRADE system was used to grade the evidence. **Results** A total of five studies including 392 patients were included. The total effective rate of the test group was significantly higher than that of the control group [RR = 1.16, 95%CI (1.07, 1.27), P = 0.000 6], and the neurological function grade of the test group was significantly better than that of the control group [RR = 1.64, 95%CI (1.26, 2.12), P = 0.000 2]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [RR = 1.08, 95%CI (0.49, 2.38), P = 0.86]. In the inverse funnel plot of the three indicators, there may be publication bias only in the incidence of adverse reactions. The sensitivity of each literature was low, the robustness of each literature was high, and the levels of evidence were all low - quality or very low - quality. **Conclusion** The clinical efficacy of Huafeng Dan combined with the basic therapy in the treatment of stroke is better than using the basic therapy alone, and there is no significant adverse reaction. However, due to the limitation of the quantity and quality of the included studies, the above conclusions need to be verified by more high - quality studies.

Key words: Huafeng Dan; western medicine therapy; acupuncture; stroke; randomized controlled trial; Meta - analysis

化风丹(又称廖氏化风丹)有熄风镇痉、豁痰开窍、通络、急性脑梗死及面神经麻痹等^[1-2]。中风属中医“风、痰、火、瘀”四大顽症之首^[3],其中包含了脑血管和脊髓

*基金项目:国家重点研发计划项目[2019YFC1712000]。

第一作者:许岩,女,在读硕士研究生,研究方向为临床中药学,(电子信箱)1045050957@qq.com。

△通信作者:翟华强,男,博士研究生,教授,研究方向为中医药标准化与中药调剂,(电子信箱)jz711@qq.com。

疾病、面神经麻痹等现代医学疾病^[4],主要表现为突然昏厥、意识晕眩,甚至不省人事,同时伴口舌不利、半身麻痹等症状^[5],发病快、病情易变化且严重,治疗后易出现程度不同的神经功能障碍^[6]。本研究中对化风丹联合基础方案(西医疗法、针刺等)^[7]治疗中风的临床有效性及安全性进行 Meta 分析,以期临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普期刊数据库(VIP)、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library 数据库,检索时限为各数据库建库起至 2021 年 8 月 23 日。中文检索词为“化风丹”“中风(病)”,英文检索词为“Huafeng Dan”“Stroke”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为随机对照试验(RCT);研究对象符合缺血性脑血管病诊断标准^[8]、癫痫诊断标准、《中国特发性面神经麻痹诊治指南》^[9];符合脑梗死、癫痫、面神经麻痹、面瘫等中风类疾病特点;试验组采取化风丹联合基础方案治疗,对照组仅采取基础方案治疗。

排除标准:1)非 RCT;2)干预措施为基础方案联合化风丹以外的中药;3)病例资料数据不完整或错误,数据无法进行合并的文献。

结局指标:神经功能分级、临床总有效率、不良反应发生率等。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究人员单独进行文章筛选、记录关键资料数据,互换并核对检查,若过程中遇到分歧,由第 3 位研究者协助解决。筛选文献时,首先阅读题目和摘要进行初次筛选,再全文阅读进行二次筛选,直到最后确定所有纳入的研究。记录的主要资料内容包含文章题目、第一作者、文章发表时间、研究中各组的样本数、患者年龄、疗程^[10]、干预措施的具体治疗方案、结局指标和测量数据、偏倚风险评价与方法学质量评价的关键要素。

1.4 文献偏倚评价

采用 Cochrane 偏差风险评估工具对纳入文献进行偏倚评价。评价内容包括具体实施的随机分配方法,是否实施分配方案隐藏,对研究对象、试验人员及结局评估员是否采用盲法,结果数据是否完整,是否具有选择性报告结果及其他偏倚^[11],最终采取高风险、低风险、风险不确定(H,L,U)评价结果。

1.5 统计学处理

采用 Rev Man 5.3 软件分析。二分类资料以相对危险度(RR)及 95% 置信区间(CI)。若有异质性($P \geq 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析^[12]。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出 120 篇文献,最终纳入 5 篇^[13-17]。筛选流程见图 1。

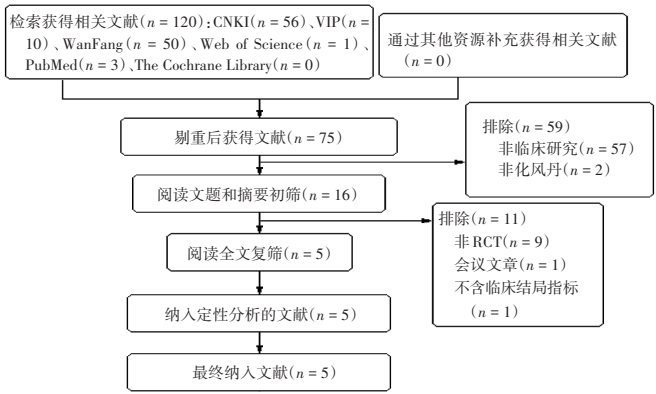


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

5 篇文献均为中文,涉及 392 例患者,试验组及对照组各 196 例。详见表 1。表中 T 为试验组,C 为对照组;基础方案中,1 包括控制颅内高压、抑制血小板聚集等常规西医综合治疗,2 包括拉莫三嗪,3 包括甲钴胺、常规针刺治疗,4 包括常规针刺治疗,5 包括抗血小板聚集、控制血压等常规治疗后单予阿托伐他汀钙片;结局指标中,①为总有效率,②为神经功能分级,③为不良反

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	国家	例数		性别(男/女,例)		年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		干预措施		疗程(d)	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
李兰 ^[13] 2013	中国	30	30	16/14	18/12	50.01 ± 10.32	51.21 ± 11.61	化风丹 + 基础方案 1	基础方案 1	14	①②④⑤⑥⑦
陈春鹏 ^[14] 2017	中国	40	40	22/18	21/19	25.77 ± 16.37	29.27 ± 15.42	化风丹 + 基础方案 2	基础方案 2	84	①③⑧⑨⑩⑪
王嘉麟 ^[15] 2019	中国	36	36	19/17	22/14	48.69 ± 11.37	52.28 ± 12.14	化风丹 + 基础方案 3	基础方案 3	20	①②③⑫
陈静 ^[16] 2021	中国	37	37	19/18	18/19	45.80 ± 2.50	46.20 ± 2.40	化风丹 + 基础方案 4	基础方案 4	56	①②③⑬⑭
吴迷 ^[17] 2021	中国	53	53	31/22	32/21	61.83 ± 6.37	61.51 ± 6.45	化风丹 + 基础方案 5	基础方案 5	180	①②⑮

应发生率,④为Glasgow - Pittsburgh量表评分,⑤为同型半胱氨酸(HCY)水平,⑥为内皮素(ET)水平,⑦为一氧化氮(NO)水平,⑧为拉莫三嗪血药浓度,⑨为视频脑电图(EEG)情况,⑩为癫痫发作次数,⑪为癫痫持续时间,⑫为面瘫症状体征总分,⑬为面部残疾指数量表(FDI)评分,⑭为中医证候评分,⑮为颈动脉斑块情况。

2.3 纳入研究的质量评价

结果见表2及图2、图3。

表2 纳入研究的偏倚风险评价

Tab. 2 Assessment of bias risk of included studies

第一作者及 发表年份	随机方法	分配 隐藏	盲法 1	盲法 2	结果数据 完整性	选择性 报告	其他偏 倚来源
李兰 ^[13] 2013	U	U	U	U	L	U	U
陈春鹏 ^[14] 2017	U	U	U	U	L	U	U
王嘉麟 ^[15] 2019	L (计算机产生随机数字表)	L	H	H	L	U	U
陈静 ^[16] 2021	L (计算机产生随机数字表)	L	U	U	L	U	U
吴迷 ^[17] 2021	L (随机数字表)	U	U	U	L	U	U

注:盲法1,指对患者、试验人员是否设置盲法;盲法2,指对结局评估者是否设置盲法。

Note: Blind method 1 means whether setting blind method to patients and people who did the test; Blind method 2 means whether setting blind method to outcome evaluators.

2.4 Meta 分析结果

总有效率:有5篇文献^[13-17]报道。各研究间无统计学异质性($P=0\%$, $P=0.56$),采用固定效应模型分析。结果表明,试验组临床总有效率显著高于对照组 $[RR=1.16, 95\%CI(1.07, 1.27), P=0.0006]$ 。详见图4。

神经功能分级:有4篇文献^[13,15-17]报道。各研究间无统计学异质性($P=0\%$, $P=0.42$),采用固定效应模型分析。结果表明,试验组神经功能分级显著优于对照组 $[RR=1.64, 95\%CI(1.26, 2.12), P=0.0002]$ 。详见图5。

不良反应发生率:有3篇文献^[14-16]报道。各研究间无统计学异质性($P=0\%$, $P=0.85$),采用固定效应模型。结果表明,试验组不良反应发生率与对照组无显著差异 $[RR=1.08, 95\%CI(0.49, 2.38), P=0.86]$ 。

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
李兰2013	24	30	19	30	12.7%	1.26 [0.91, 1.75]
陈春鹏2017	34	39	26	38	17.6%	1.27 [1.00, 1.63]
陈静2021	34	35	30	34	20.3%	1.10 [0.96, 1.26]
王嘉麟2019	34	36	32	36	21.4%	1.06 [0.92, 1.22]
吴迷2021	49	53	42	53	28.0%	1.17 [1.00, 1.37]
Total (95% CI)		193		191	100.0%	1.16 [1.07, 1.27]
Total events	175		149			
Heterogeneity: Chi ² = 2.98, df = 4 ($P=0.56$); $I^2=0\%$						
Test for overall effect: Z = 3.42 ($P=0.0006$)						

图4 两组总有效率Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta - analysis: Comparison of total effective rate between the two groups

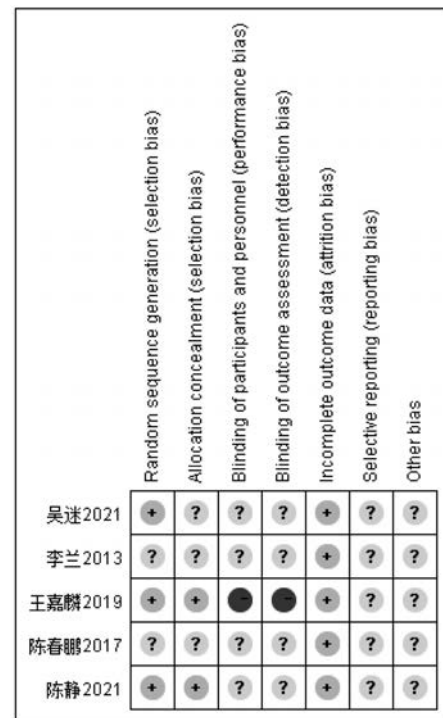


图2 偏倚风险图

Fig. 2 Chart of bias risk

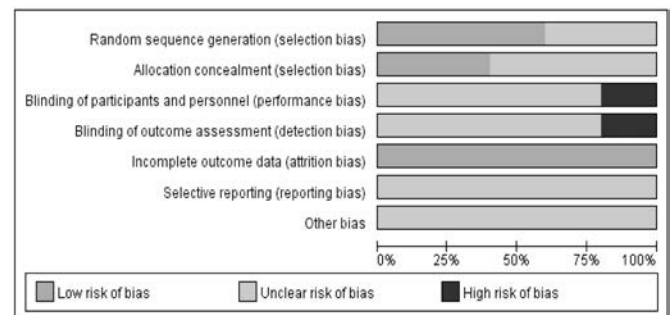


图3 偏倚风险汇总表

Fig. 3 Bias risk of included studies

详见图6。

2.5 发表偏倚分析

结果见图7。临床总有效率的倒漏斗图未显示明显发表偏倚,不良反应发生率的倒漏斗图显示不对称,提示可能存在发表偏倚,原因主要为纳入文献太少。

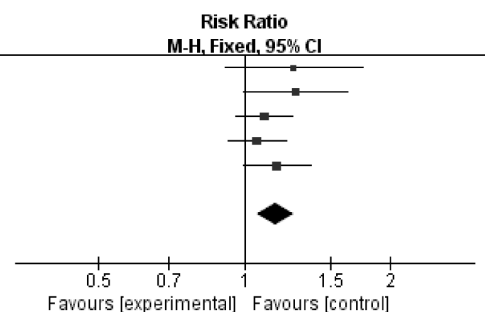


图4 两组总有效率Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta - analysis: Comparison of total effective rate between the two groups

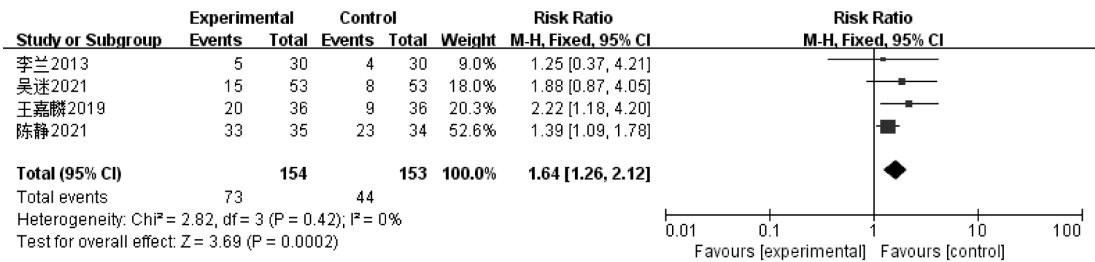


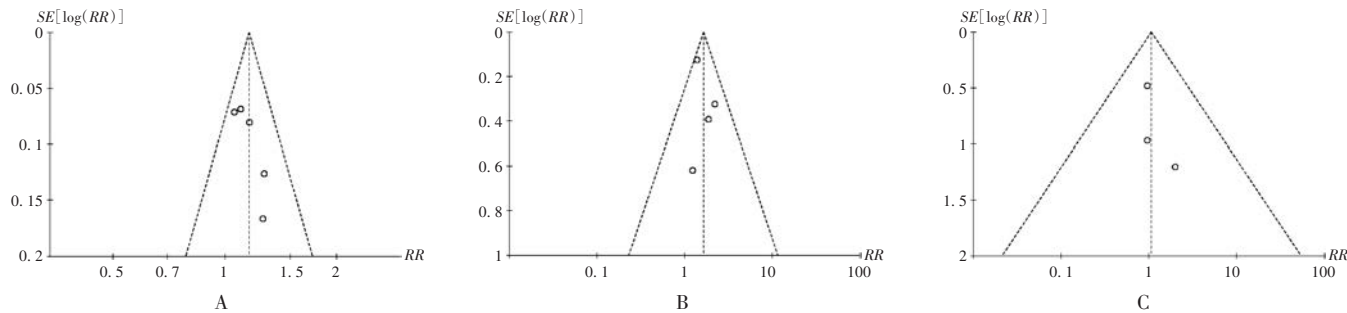
图5 两组神经功能分级Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis: Comparison of neurological function grade between the two groups



图6 两组不良反应发生率Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta - analysis: Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups



A. 临床总有效率 B. 神经功能分级 C. 不良反应发生率

图7 发表偏倚漏斗图

A. Total clinical effective rate B. Neurological function grade C. Incidence of adverse reactions

Fig. 7 Funnel plot of publication bias

2.6 敏感性分析

对于纳入研究文献的临床总有效率采取单研究逐次排除的方法进行敏感性分析^[18-19],结果见表3。单独排除各文献时, P 值均小于0.01,表示敏感性较低,因此得出研究结果稳健性较高。

2.7 GRADE 证据分级结果

各结局指标资料中,临床总有效率、神经功能分级

均为低质量证据,不良反应发生率为极低质量证据,详见表4。证据降级的原因主要是原始研究数量相对较少,影响研究结果的真实性。

3 讨论

化风丹临床治疗风痰闭阻类疾病疗效明显,其作用机制可能是降低导致脑卒中的高危因素^[13],抑制小胶质细胞介导的神经炎症反应等^[20-22]。

本研究结果表明,虽然两组不良反应发生率无统计学差异,但试验组临床总有效率和神经功能分级均更优。陈勇^[20]的研究发现,化风丹组患者的肢体运动功能评定、日常生活能力评分较硫酸氯吡格雷组有显著提高,且无不良反应/事件发生,而硫酸氯吡格雷组发生了1例不良反应/事件。郑曙光等^[23]使用化风丹治疗癫痫的总有效率达93%。

本研究存在一定局限性:1)纳入研究的数量和样本量均偏少,质量偏低,部分结局指标无法统一;2)未检索到灰色文献,阴性结果报道不完全;3)纳入研究的

表3 临床总有效率敏感性分析结果

纳入文献	RR	95%CI	I ²	P值
李兰2013+陈春鹏2017+王嘉麟2019+陈静2021+吴迷2021	1.16	(1.07,1.27)	0	0.0006
陈春鹏2017+王嘉麟2019+陈静2021+吴迷2021	1.15	(1.05,1.25)	0	0.0020
李兰2013+王嘉麟2019+陈静2021+吴迷2021	1.14	(1.04,1.25)	0	0.0050
李兰2013+陈春鹏2017+陈静2021+吴迷2021	1.19	(1.07,1.32)	0	0.0009
李兰2013+陈春鹏2017+王嘉麟2019+吴迷2021	1.18	(1.06,1.30)	0	0.0020
李兰2013+陈春鹏2017+王嘉麟2019+陈静2021	1.16	(1.05,1.29)	0	0.0050

表4 化风丹联合常规方法治疗中风的GRADE证据分级

Tab. 4 GRADE evidence grade of Huafeng Dan combined with basic therapy in the treatment of stroke

结局指标	文献数量(篇)	证据质量评价					事件数/样本量[发生率(%)]		RR	95%CI	质量分级
		风险偏倚	一致性	间接性	精确性 ^a	发表偏倚	试验组	对照组			
临床总有效率	5	不显著	不显著 ^a	不显著	严重	不显著	175/193(90.67)	149/191(78.01)	1.16	(1.07, 1.27)	低
神经功能分级	4	不显著	不显著 ^a	不显著	严重	不显著	73/154(47.40)	44/153(28.76)	1.64	(1.26, 2.12)	低
不良反应发生率	3	不显著	不显著 ^a	不显著	严重	怀疑	11/110(10.00)	10/108(9.26)	1.08	(0.49, 2.38)	极低

注:^a为 $I^2 = 0$,^{*}项研究数量相对其他项较少。

Note: # means $I^2 = 0$, ☆ means that the number of studies is relatively less than other items.

对照组中实施的基础治疗方案不一致;4)纳入研究的语言均为中文,可能会降低本研究的适用性。

本研究结果显示,化风丹作为现存为数不多的历史悠久的脑部疾病用药,其有效性和安全性方面均有保证。结合本研究的结果和局限性,说明化风丹治疗中风类疾病的临床研究偏少,依据GRADE证据评价,本研究中的临床总有效率、神经功能分级结局指标均为低质量证据,不良反应率结局指标为极低质量证据,可在今后多进行一些相关RCT,并严格按CONSORT报告规范^[24],参考并建立核心结局指标集(COs-TCM)^[25],提高关键结局指标质量分级,更好地表现出化风丹高效的药效价值,提高药物利用率。

参考文献

- [1] 张 园,魏 玲,宋 玉,等.基于“毒损脑络”病机的廖氏化风丹组方特点分析[J].中国中医急症,2020,29(9):1606-1610.
- [2] 徐文峰,李 怡,金鹏飞,等.化风丹的研究进展[J].中南药学,2017,15(8):1100-1105.
- [3] 罗瑜瑞.中医药预防中风病概述[D].北京:北京中医药大学,2015.
- [4] 陈 亮,马岱朝,唐 勇,等.王肯堂论治中风病思想探略[J].环球中医药,2020,13(8):1379-1383.
- [5] 张笑男,焦富英.探析古今中风病的发病机制[J].中国民间疗法,2019,27(24):106-108.
- [6] 赵利民.中医治疗中风偏瘫综述[J].人人健康,2020(6):91-92.
- [7] 贾丽阳,邓 冬,屈 瑶,等.中药方剂内服治疗耐药细菌性肺炎的系统评价与Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(11):205-212.
- [8] 盛 莉.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].中国乡村医药,1995(1):45.
- [9] 刘明生.中国特发性面神经麻痹诊治指南[J].中华神经科杂志,2016,49(2):84-86.
- [10] 王宇飞,朱朝阳,张易安,等.中医外治法治疗急性放射性肠炎的Meta分析及试验序贯分析[J].中医药导报,2021,27(2):115-121.
- [11] 远 颖,刘永平.中药玉屏风治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效的Meta分析[J].医学信息,2021,34(3):82-87.
- [12] 郭 强,赵 欢,闫 旭,等.中医外治法联合依帕司他治

疗糖尿病周围神经病变患者临床疗效及安全性Meta分析[J].世界中西医结合杂志,2021,16(1):17-22.

- [13] 李 兰,郭 军,吕 波.化风丹治疗急性脑梗死效果的对比性分析[J].贵阳中医学院学报,2013,35(6):10-13.
- [14] 陈春鹏,笱玉兰.拉莫三嗪联合化风丹治疗初诊癫痫的疗效评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(20):2531-2533.
- [15] 王嘉麟,唐 嫒,王椿野,等.化风丹联合甲钴胺、针刺治疗风痰阻络型特发性面神经麻痹36例临床观察[J].中医杂志,2019,60(17):1488-1492.
- [16] 陈 静,戴 明,桂 熠,等.针刺联合化风丹治疗风寒型周围性面瘫35例疗效观察[J].中医杂志,2021,62(15):1332-1337.
- [17] 吴 迷,林碧霞,骆彩燕,等.化风丹联合阿托伐他汀钙片治疗脑梗死的效果及对颈动脉斑块的影响[J].黑龙江医药,2021,34(4):827-829.
- [18] AGUAYO-ALBASINI JL, FLORES-PASTOR B, SORIA-ALEDO V. GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation[J]. Cirugia Espanola, 2014,92(2):82-88.
- [19] 杨 颖,王贤良,毕颖斐,等.复方丹参滴丸联合西医常规治疗不稳定型心绞痛的Meta分析及GRADE评价[J].中医杂志,2019,60(21):1815-1826.
- [20] 陈 勇.化风丹治疗脑卒中的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(34):232-233.
- [21] 张 锋,吴 芹,石京山,等.化风丹对小胶质细胞介导的神经炎症反应的抑制作用[J].遵义医学院学报,2012,35(3):185-188.
- [22] ZHANG ZG, CHOPP M. Promoting brain remodeling to aid in stroke recovery[J]. Trends in Molecular Medicine, 2015,21(9):543-548.
- [23] 郑曙光,缪美淑.化风丹治疗癫痫病临床观察[J].贵阳中医学院学报,1996,18(1):54-55.
- [24] 郑颂华,吴泰相,商洪才,等.中药复方临床随机对照试验报告规范2017——CONSORT声明的扩展、说明与详述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):1-14.
- [25] 邢冬梅,张俊华,张伯礼.中医临床研究核心结局指标集形成路径[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1352-1355.

(收稿日期:2021-10-13;修回日期:2022-01-15)