

醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗脑梗死的有效性和安全性的系统评价

彭加兵*, 严安定#, 樊宗兵, 张 凤, 汪龙生, 孙 凯(安徽医科大学附属阜阳医院药剂科, 安徽 阜阳 236000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0469-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.020

摘要 目的:系统评价醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗脑梗死的有效性和安全性。方法:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、EMBASE、中国生物医学网、维普数据库、中国知网和万方数据库,检索时限均为建库至2020年10月,查找有关醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗脑梗死的随机对照研究文献(研究组患者采用醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗,对照组患者采用常规方案、疏血通注射液、疏血通注射液联合小牛血或七叶皂苷钠联合胞二磷胆碱治疗),对纳入的文献进行质量评价和资料提取后,采用 RevMan 5.3 统计软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入 9 篇文献,均为随机对照试验,合计 706 例患者。Meta 分析结果显示,研究组患者的总有效率($OR=3.96, P<0.000 01$)、治愈率($OR=2.20, P<0.000 01$)均明显优于对照组,死亡率($OR=0.28, P=0.03$)、神经功能缺损评分($MD=-4.45, P<0.000 01$)均明显低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P=0.24$)。结论:醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗脑梗死的疗效优于对照方案(常规方案、疏血通注射液、疏血通注射液联合小牛血或七叶皂苷钠联合胞二磷胆碱治疗),在安全性方面两者相当。但由于纳入的研究质量较低,样本量较小,因此上述结果仍需要大规模、多中心的临床随机对照试验进一步证实。

关键词 醒脑静注射液;疏血通注射液;脑梗死;Meta 分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Xingnaojing Injection Combined with Shuxuetong Injection in the Treatment of Cerebral Infarction

PENG Jiabing, YAN Anding, FAN Zongbing, ZHANG Feng, WANG Longsheng, SUN Kai (Dept. of Pharmacy, Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Fuyang 236000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Xingnaojing injection combined with Shuxuetong injection in the treatment of cerebral infarction. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, EMBASE, CBM, VIP database, CNKI and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trial of Xingnaojing injection combined with Shuxuetong injection in the treatment of cerebral infarction (the study group was treated with Xingnaojing injection combined with Shuxuetong injection, while the control group received conventional regimen, Shuxuetong injection, Shuxuetong injection combined with calf blood or sodium aescinate combined with citicoline treatment), the retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2020. After the quality assessment and data extraction of included literature, RevMan 5.3 statistical software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 9 literature were included, all of which were randomized controlled trials, with a total of 706 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate ($OR=3.96, P<0.000 01$) and cure rate ($OR=2.20, P<0.000 01$) in the study group were significantly better than those in the control group, and the mortality rate ($OR=0.28, P=0.03$) and neurological deficit scores ($MD=-4.45, P<0.000 01$) in the study group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P=0.24$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of Xingnaojing injection combined with Shuxuetong injection in the treatment of cerebral infarction is better than that of the control regimens (conventional regimen, Shuxuetong injection, Shuxuetong injection combined with calf blood or sodium aescinate combined with citicoline treatment), the two are equivalent in terms of safety. However, due to the lower quality of included literature and the small sample size, the results still need to be further confirmed by large-scale, multi-center clinical randomized controlled trials.

KEYWORDS Xingnaojing injection; Shuxuetong injection; Cerebral infarction; Meta-analysis

* 主管药师。研究方向:临床药学和中药活性成分研究。E-mail:275926339@ qq.com

通信作者:主任中药师。研究方向:中药质量控制与评价研究。E-mail:yanad@139.com

脑梗死是因脑部血液循环障碍,缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化,而出现相应的神经系统功能缺损^[1]。急性脑梗死具有高发病率、高死亡率、高致残率和高复发率的特点,积极的治疗显得尤为重要^[2]。脑梗死的常规治疗包括抗凝、降纤、扩容、抗血小板、静脉溶栓和神经保护等^[3]。研究表明,单独使用醒脑静注射液或疏血通注射液治疗脑梗死具有良好的疗效^[4,5]。但尚未见上述2药联合治疗脑梗死有效性和安全性的系统评价,因此,本研究对其进行荟萃分析(Meta分析),以期对脑梗死的临床合理治疗提供相关循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究的类型为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),不限是否采用分配隐藏或盲法,语种仅限中文和英文。(2)研究对象为经头颅磁共振成像或CT检查诊断为脑梗死的患者;年龄、性别均不限。(3)干预措施,研究组患者采用醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗,对照组患者采用常规方案、疏血通注射液、疏血通注射液联合小牛血或七叶皂苷钠联合胞二磷胆碱治疗。(4)结局指标包括总有效率、治愈率、死亡率、神经功能缺损评分以及不良反应。

排除标准:(1)非RCT;(2)数据有误或重复发表的文献;(3)研究对象为动物或组织细胞;(4)个案报道或病例数少的文献;(5)同一作者相同研究结果发表在不同杂志的文献。

1.2 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库

(Wanfang)、中国生物医学网(CBM)、PubMed、EMBase、Cochrane图书馆和Web of Science数据库,检索词包括“醒脑静(Xingnaojing injection)”“疏血通(Shuxuetong injection)”“脑梗死(cerebral infarction)”或“脑梗塞(cerebral infarction)”或“缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke)”,采用主题词与自由词结合方式检索,检索时限均为从建库至2020年10月,查找含醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗脑梗死的文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2名研究者分别按照纳入与排除标准筛选文献和提取资料,如遇分歧,双方协商解决。提取的资料包括第一作者姓名、发表年份、病例数、干预措施、疗程及结局指标等。由2名研究者分别对纳入的RCT进行质量评价,包括随机序列生成、分配隐藏、所有研究参与者和人员采用盲法、结果评估采用盲法、不完整的结果数据、选择性报告以及其他偏倚等方面。

1.4 统计学方法

数据分析采用RevMan 5.3统计软件。对纳入文献进行异质性分析,当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,采用随机效应模型。汇总结果采用比值比(OR)、均数差(MD)和95%置信区间(CI)描述。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

通过检索各数据库,共获得73篇文献;排除重复和不相关文献后初步纳入10篇文献。阅读全文后,排除重复发表和不符合标准的文献,最终纳入9篇中文文献^[6-14],见图1。

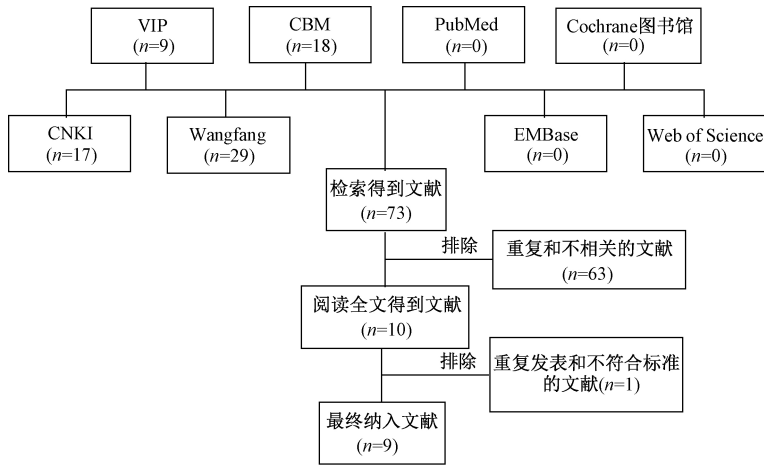


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征

9篇文献^[6-14]共涉及706例患者,其中研究组患者353例,对照组患者353例;所有RCT均为平行设计,基线差异无统计学意义,见表1。

2.3 纳入文献的质量评价

纳入文献的质量评价结果显示:(1)随机序列生成均未描述具体方案;(2)所有研究均未描述分配隐藏;(3)参与者和实施者均未提及盲法;(4)结局评价均未描述盲法;(5)数据完整

性均未描述;(6)选择性报告均未描述;(7)其他偏倚均未描述,见图2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率:9篇文献^[6-14]报告了总有效率,异质性检验结果显示, $P=0.94$, $I^2=0\%$,表明各研究间具有同质性,故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,研究组患者的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($OR=3.96$, $95\%CI=2.51\sim6.26$, $P<0.00001$),见图3。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

| 文献 | 病例数 (研究组/对照组) | 干预措施 | | 疗程/d | 结局指标 |
|-----------------------------|------------------|---------------|-------------|------|------|
| | | 研究组 | 对照组 | | |
| 王喜玲(2011年) ^[6] | 42/42 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 常规治疗 | 14 | ①②③ |
| 廖小水等(2012年) ^[7] | 50/50 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 常规治疗 | 14 | ①② |
| 许元丰(2015年) ^[8] | 50/50 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 常规治疗 | 14 | ①②③④ |
| 冼凌军(2011年) ^[9] | 49/49 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 常规治疗 | 14 | ①②③ |
| 张玲等(2015年) ^[10] | 30/30 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 疏血通注射液 | 14 | ①②③⑤ |
| 钟英河等(2010年) ^[11] | 25/25 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 疏血通注射液 | 28 | ①② |
| 毛泽红等(2013年) ^[12] | 30/30 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 疏血通注射液 | 14 | ①②③ |
| 贾忠秀(2013年) ^[13] | 32/32 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 疏血通注射液+小牛血 | 14 | ①②④ |
| 白青等(2008年) ^[14] | 45/45 | 疏血通注射液+醒脑静注射液 | 七叶皂苷钠+胞二磷胆碱 | 15 | ①②④ |

注:①有效率;②治愈率;③死亡率;④神经功能缺损评分;⑤不良反应

Note:①effective rate;②cure rate;③mortality;④neurological deficit score;⑤adverse drug reactions

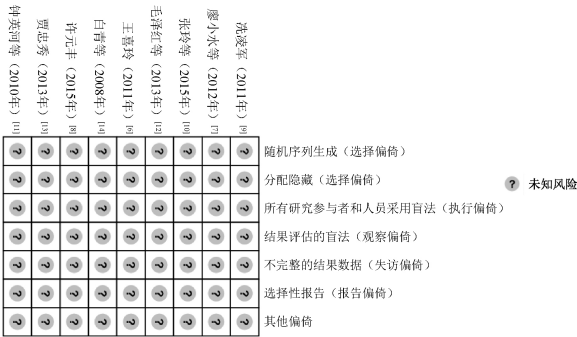


图 2 纳入文献的偏倚风险图

Fig 2 Risk of bias of included literature

2.4.2 治愈率:9 篇文献^[6-14] 报告了治愈率,异质性检验结果显示, $P=0.74, I^2=0\%$,表明各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的治愈率明显高于对照组,差异有统计学意义($OR=2.20, 95\%CI=1.58\sim 3.07, P<0.00001$),见图 4。

2.4.3 死亡率:5 篇文献^[6,8-10,12] 报告了死亡情况,异质性检验结果显示, $P=0.73, I^2=0\%$,表明各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的死亡率明显低于对照组,差异有统计学意义($OR=0.28, 95\%CI=0.09\sim 0.89, P=0.03$),见图 5。

2.4.4 神经功能缺损评分:3 篇文献^[8,13-14] 报告了神经功

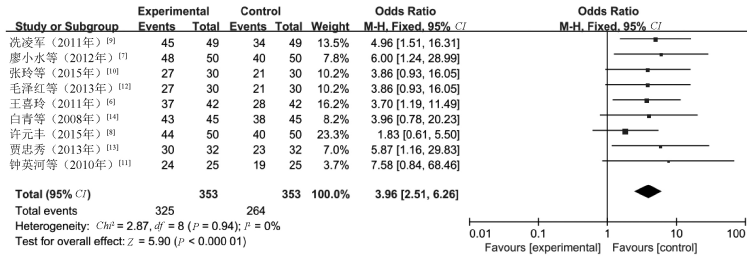


图 3 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

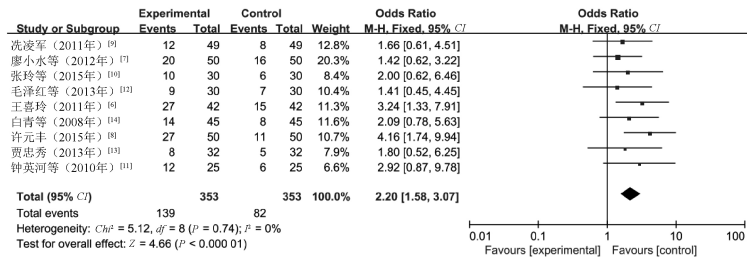


图 4 两组患者治愈率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of cure rate between two groups

能缺损评分,异质性检验结果显示, $P=0.25, I^2=28\%$,表明各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的神经功能缺损评分明显优于对照组,差异有统计学意义($MD=-4.45, 95\%CI=-4.85\sim -4.05, P<0.00001$),见图 6。

2.4.5 不良反应:纳入的 9 篇文献中,1 篇文献未提及不良

反应,2 篇文献提及未见明显不良反应,4 篇文献提及未发生不良反应,1 篇文献提及研究组患者未出现多于对照组患者的不良反应;仅 1 篇文献^[10] 报告了不良反应计量数据,主要为恶心、呕吐和腹泻,经对症处理后均好转,Meta 分析结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P=0.24$),见图 7。

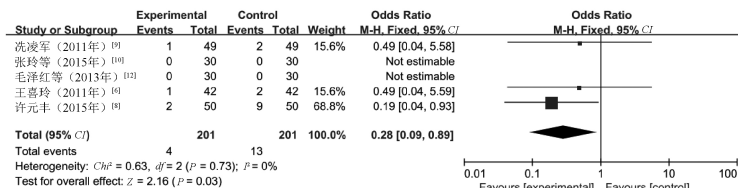


图 5 两组患者死亡率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of mortality rate between two groups

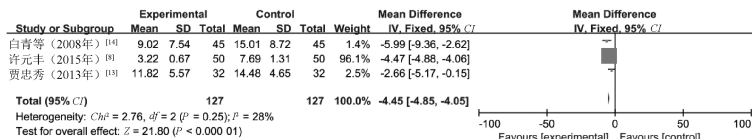


图 6 两组患者神经功能缺损评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of neurological deficit score between two groups

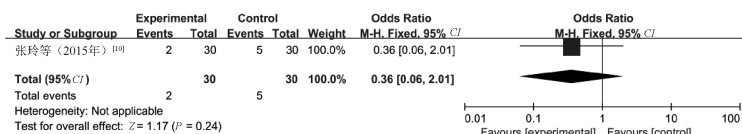


图 7 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

3 讨论

醒脑静注射液为一种水溶性中药注射剂,主要由麝香、冰片、栀子及郁金组成,具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的功效^[15]。现代药理学研究结果显示,醒脑静注射液能够抑制炎症介质的产生,清除自由基,减轻脑水肿、改善脑循环、保护脑细胞,缩小梗死面积^[16]。另外,醒脑静注射液能抗血小板聚集,增加脑部微循环,改善脑部供血不足^[17]。疏通注射液是一种具有通经活络、活血化瘀效用的现代中药注射剂,由水蛭和地龙组成^[18]。现代药物研究结果发现,水蛭中的水蛭素能抗血液凝固、抗血小板聚集以及溶解凝血酶所致的血栓^[19]。因此,水蛭素既能抗血栓形成,又能够溶栓。地龙具有较强的纤溶、溶栓和抗凝作用^[20]。疏通注射液并非简单地两药合用,而是通过科学的提取和配伍,以最大程度保留原药的有效成分。

醒脑静注射液和疏通注射液以不同的机制对脑梗死均有良好的治疗作用,联合应用使两者治疗脑梗死的优势进行互补,从而恢复脑梗死缺血区的神经细胞功能,减轻神经功能损伤程度。基于纳入的 9 个 RCT,Meta 分析结果表明:(1)在治疗脑梗死总有效率和治愈率方面,醒脑静注射液联合疏通注射液治疗优于对照组方案;(2)醒脑静注射液联合疏通注射液治疗脑梗死的死亡率低于对照组方案;(3)在改善脑梗死患者神经功能缺损方面,醒脑静注射液联合疏通注射液治疗优于对照组方案;(4)在药品不良反应方面,醒脑静注射液联合疏通注射液与对照组方案相似。

根据分析结果,醒脑静注射液联合疏通注射液治疗脑梗死有很好的疗效,未出现严重的不良反应,说明治疗脑梗死时,醒脑静注射液联合疏通注射液可能是一种很好的选择。但

由于纳入研究的质量普遍不高,醒脑静注射液联合疏通注射液治疗脑梗死的临床研究方法有待提高,应开展更多高质量的随机、双盲对照研究,进一步验证醒脑静注射液联合疏通注射液治疗脑梗死的疗效和安全。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [2] 吴远华, 张艺凡. 急性脑梗死早期中西医结合诊疗方案贵州专家共识[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(1): 98-102.
- [3] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] 贾贺, 李惠勉, 刘超, 等. 醒脑静注射液对急性脑梗死患者局部脑血流、脑水肿及 MMP、NSE 的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(9): 1202-1205.
- [5] 吕雪菲. 疏通注射液治疗急性脑梗死临床疗效及安全性分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(15): 58-59.
- [6] 王喜玲. 疏通联合醒脑静治疗急性脑梗死伴意识障碍 42 例临床观察[J]. 山东医药, 2011, 51(9): 101-102.
- [7] 廖小水, 徐国华, 徐新刚. 疏通联合醒脑静治疗急性缺血性脑卒中疗效观察[J]. 当代医学, 2012, 18(24): 151.
- [8] 许元丰. 疏通注射液联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中 50 例[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 2955-2956.
- [9] 冼凌军. 醒脑静联合疏通治疗急性脑梗塞 49 例临床观察[J]. 按摩与康复医学: 中旬刊, 2011, 2(10): 116.

(下转第 477 页)