

依达拉奉右莰醇与神经节苷脂改善急性脑梗死神经功能的间接比较 Meta 分析

周梦^{1,2*}, 张卫芳³, 张赞², 吴方红², 祝田田^{1#} (1. 新乡医学院药学院, 河南新乡 453003; 2. 安阳市人民医院药学部, 河南安阳 455000; 3. 南昌大学第二附属医院药学部, 南昌 330006)



中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0242-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.025

摘要 目的:比较依达拉奉右莰醇与神经节苷脂对于急性脑梗死患者神经功能的改善效果。方法:检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献服务系统中建库至 2021 年 12 月的临床随机对照试验(观察组干预措施为基础治疗加依达拉奉右莰醇或神经节苷脂,对照组为基础治疗加依达拉奉),采用系统评价的方法对符合纳入标准的研究进行质量评估,采用 RevMan 5.4 软件对研究结局指标进行直接 Meta 分析,并利用间接比较法比较依达拉奉右莰醇与神经节苷脂改善急性脑梗死神经功能疗效的差异。结果:纳入 7 篇研究,共 1 741 例患者。直接 Meta 分析结果显示,神经节苷脂、依达拉奉右莰醇改善急性脑梗死患者美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分的效果均优于依达拉奉,差异均有统计学意义(依达拉奉右莰醇 *vs.* 依达拉奉; $MD = -0.36, 95\% CI = -0.66 \sim -0.07, P = 0.02$;神经节苷脂 *vs.* 依达拉奉; $MD = -0.85, 95\% CI = -1.51 \sim -0.20, P = 0.001$);在改善 Barther 指数方面,差异均无统计学意义(依达拉奉右莰醇 *vs.* 依达拉奉; $RR = 1.44, 95\% CI = 0.70 \sim 3.00, P = 0.32$;神经节苷脂 *vs.* 依达拉奉; $MD = 3.73, 95\% CI = -3.80 \sim 11.27, P = 0.33$)。通过间接比较得知,依达拉奉右莰醇与神经节苷脂改善急性脑梗死患者 NIHSS 评分的效果比较,差异无统计学意义($MD = -0.3245, 95\% CI = -1.2032 \sim 0.6182, P > 0.05$)。安全性方面,2 项依达拉奉右莰醇相关研究报告治疗过程中出现了严重不良事件,依达拉奉右莰醇与依达拉奉的严重不良事件发生率比较,差异无统计学意义($RR = 1.48, 95\% CI = 0.53 \sim 4.17, P = 0.45$);其余研究未发生严重不良事件。结论:目前,有限的证据表明依达拉奉右莰醇与神经节苷脂对于急性脑梗死患者的神经功能均有较好的改善效果,二者差异不显著。但因纳入的研究数量少以及质量不高,故全面评估二者差异尚需更多高质量的直接比较研究。

关键词 急性脑梗死;依达拉奉右莰醇;神经节苷脂;间接比较;Meta 分析

Meta-Analysis on Indirect Comparison Between Edaravone Dexborneol and Ganglioside in Improving Neurological Function in Acute Cerebral Infarction

ZHOU Meng^{1,2}, ZHANG Weifang³, ZHANG Yun², WU Fanghong², ZHU Tiantian¹ (1. School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453003, China; 2. Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Anyang City, Henan Anyang 455000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the improvement effect of edaravone dexborneol and ganglioside in improving neurological function in acute ischemic stroke. **METHODS:** Clinical randomized controlled trials (the observation group was intervened by basic treatment combined with edaravone dexborneol or ganglioside, the control group was given basic treatment combined with edaravone) were retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, VIP, Wanfang Data, SinoMed from base-building to Dec. 2021, systematic review was used to conduct quality assessment on studies met the inclusion criteria, RevMan 5.4 software was used to perform Meta-analysis on the outcome indicators of the studies, indirect comparison method was used to compare the differences in efficacy of improving neurological function in acute cerebral infarction between edaravone dexborneol and ganglioside. **RESULTS:** A total of 7 studies were enrolled, including 1 741 patients. Results of direct Meta-analysis indicated that both ganglioside and edaravone dexborneol had better effect in improving National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores than that of edaravone, with statistically significant differences (edaravone dexborneol *vs.* edaravone; $MD = -0.36, 95\% CI = -0.66 \sim -0.07, P = 0.02$; ganglioside *vs.* edaravone; $MD = -0.85, 95\% CI = -1.51 \sim -0.20, P = 0.001$); in terms of improving Barther index, the differences were not statistically significant (edaravone dexborneol *vs.* edaravone; $RR = 1.44, 95\% CI = 0.70 \sim 3.00, P = 0.32$; ganglioside *vs.* edaravone; $MD = 3.73, 95\% CI = -3.80 \sim 11.27, P = 0.33$). By indirect comparison, it was known that the difference in the effect of improving NIHSS scores in

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:zm13523720652@163.com

通信作者:副教授。研究方向:心脑血管药理学。E-mail:zhutt@xxmu.edu.cn

patients with acute cerebral infarction between edaravone dexborneol and gangliosides was not statistically significant ($MD = -0.3245, 95\%CI = -1.2032-0.6182, P > 0.05$). In terms of safety, two edaravone dexborneol-related studies reported severe adverse events during treatment, and the difference in the incidence of severe adverse events between edaravone dexborneol and edaravone was not statistically significant ($RR = 1.48, 95\%CI = 0.53-4.17, P = 0.45$); no severe adverse events occurred in the rest studies. CONCLUSIONS: At present, limited evidence suggests that both edaravone dexborneol and ganglioside have better effects in improving neurological function in patients with acute cerebral infarction, and the difference between them is not significant. However, due to the small number of enrolled studies and the low quality, more high-quality direct comparative studies are needed to comprehensively assess the differences.

KEYWORDS Acute cerebral infarction; Edaravone dexborneol; Ganglioside; Indirect comparison; Meta-analysis

神经系统疾病是全世界致死、致残的首要原因,其中脑卒中在全球神经系统疾病负担中居第1位^[1]。我国脑卒中现患病人数高居世界首位,脑卒中是我国成人致死、致残的首要原因,具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担五大特点^[2]。根据2019年全球疾病负担研究数据,我国脑卒中患病率呈升高趋势,随着社会老龄化加速,脑卒中疾病负担也日益增加^[2]。急性脑梗死是最常见的脑卒中类型,最有效的治疗方式为溶栓和血管内机械取栓,但都受到发病时间的限制。神经保护剂是改善患者预后最具有潜力的治疗策略,动物研究也显示阳性结果^[3]。有研究比较了以往临床常用的神经保护剂之间的疗效,其中依达拉奉、神经节苷脂对于急性脑梗死的神经功能改善效果较好^[4]。2项研究结果显示,与依达拉奉比较,依达拉奉右莰醇能有效改善急性脑梗死患者的神经功能^[5-6]。依达拉奉右莰醇上市时间短,与神经节苷脂没有直接比较的研究,但均有与干预措施依达拉奉的比较研究。故本研究将依达拉奉作为公共比较组,借助间接比较的方法进行依达拉奉右莰醇与神经节苷脂用于急性脑梗死的疗效对比。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入研究为随机对照试验(RCT),语言为中英文,不限制盲法使用。(2)研究对象符合我国急性脑梗死的疾病诊断标准^[3,7-9],并经颅脑CT或磁共振成像检查证实,不包括短暂性缺血性脑卒中。(3)干预措施:观察组为基础治疗加依达拉奉右莰醇或神经节苷脂,对照组为基础治疗加依达拉奉。(4)主要结局指标为神经功能缺损评分,包括美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)、Barther指数(BI)评分;次要结局指标为严重不良事件。(5)排除标准:无明确的纳入与排除标准;干预措施中除基础治疗外还联合其他治疗药物或措施。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网、中国生物医学文献服务系统、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase和the Cochrane Library。中文检索词包括“神经节苷脂”“施捷因”“申捷”“GM1”“依达拉奉右莰醇”“依达拉奉”“脑卒中”“脑血管意外”“脑梗塞”“脑缺血”“缺血性脑卒中”“急性脑梗死”和“急性缺血性脑卒中”,英文检索词包括“Monosialotetrahexosyl ganglioside”“GM1”“Edaravone Dexborneol”“Edaravone”“3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one”“Phenylmethylpyrazolone”“Adaravone”“Radicut”和“MCI 186”。检索时间为各数据库建库至2021年12月。

1.3 数据提取与文献质量评价

由2名研究人员独立筛选文献,排除不符合的文献,并记录原因;有分歧时,通过讨论或征求第3名研究人员的意见。使用Excel 2016软件设计资料提取表格,提取符合标准的文献中的相关信息。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的评价标准进行文献质量评价,并使用RevMan 5.4软件进行质量评估。

1.4 统计学方法

使用RevMan 5.4和R 4.1.2软件调用GeMtc程序包进行数据分析,使用点估计与区间估计为效应量指标,二分类变量采用相对危险度(RR)及95%CI表示其效应量大小,连续变量采用均数差(MD)及95%CI表示其效应量大小。本研究拟采用一致性随机效应模型对结果进行定量综合;迭代代20 000次,迭代50 000或100 000次,步长为10;采用Gelman-Rubin-Brooks作图法、轨迹图法和密度图法以及潜在尺度减少因子(PSRF)对模型收敛性进行评价,PSRF限定于1.00~1.05时达到满意收敛;本研究中无间接与直接的数据合并,故不需要进行一致性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索数据库获得文献558篇,去除重复文献后剩余204篇,阅读文献标题、摘要以及全文,最终纳入7篇文献,见图1。纳入的7篇文献^[10-16],共涉及1 741例患者;其中,三臂研究2篇^[15-16],仅纳入研究需要数据,其余为两臂研究;依达拉奉右莰醇与依达拉奉的直接比较研究2篇^[10-11],依达拉奉与神经节苷脂的直接比较研究5篇^[12-16]。纳入文献的基本信息见表1。

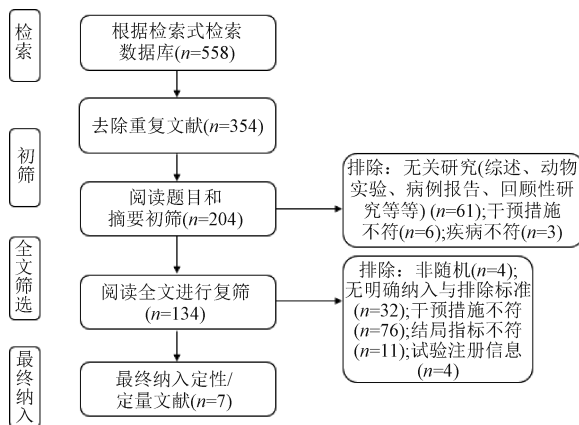


图1 文献检索流程与结果

表 1 纳入文献的基本信息

文献	适应证	病例数	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	病程/h	干预措施		随访时间/d	疗程/d
					观察组	对照组		
Xu 等(2021 年) ^[10]	急性脑梗死	1 194	62.41 ± 10.09	<48	依达拉奉右苄醇 37.5 mg, 每 12 h 给药 1 次	依达拉奉 30 mg, 每 12 h 给药 1 次	90	14
Xu 等(2019 年) ^[11]	急性脑梗死	192	59.11 ± 8.95	<48	依达拉奉右苄醇 37.5 mg, 每 12 h 给药 1 次	依达拉奉 30 mg, 每 12 h 给药 1 次	90	14
万珠琴(2011 年) ^[12]	急性脑梗死	70	58.55 ± 6.48	<72	神经节苷脂 100 mg, 1 日 1 次	依达拉奉 30 mg, 每 12 h 给药 1 次	14	14
陈明磊等(2013 年) ^[13]	急性脑梗死	70	68.83 ± 7.34	—	神经节苷脂 40 mg, 1 日 1 次	依达拉奉 30 mg, 1 日 2 次	14	14
闫敏等(2013 年) ^[14]	急性脑梗死	100	53.80 ± 14.80	6~72	神经节苷脂 120 mg, 1 日 1 次	依达拉奉 30 mg, 1 日 2 次	90	14
张炜等(2007 年) ^[15]	急性期脑梗死	35	61.52 ± 10.15	<72	神经节苷脂 100 mg, 1 日 1 次(首剂 200 mg)	依达拉奉 30 mg, 1 日 2 次	21	21
熊立东等(2009 年) ^[16]	急性脑梗死	80	—	<72	神经节苷脂 80 mg, 1 日 1 次	依达拉奉 30 mg, 1 日 2 次	90	14

注:“—”表示未提及。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的 7 项研究均采用随机方法进行分组,且基线可比,其中 2 项研究^[10-11]采用计算机系统随机进行分组,其余研究未明确提及随机方法;2 项研究^[10-11]采用计算机网络系统进行分配,其余研究未提及分配方法;2 项研究^[10-11]采用双盲,其余研究未提及盲法。文献质量评价结果见图 2。

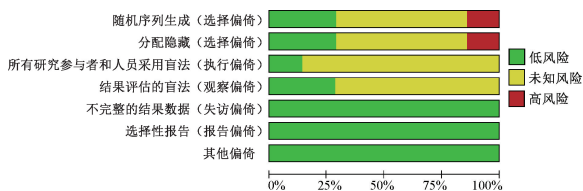


图 2 文献质量评价结果

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 NIHSS 评分较基线改善效果:结果显示,与依达拉奉相比,依达拉奉右苄醇、神经节苷脂均显著改善了治疗 14 d 后的 NIHSS 评分,见表 2。

表 2 NIHSS 评分直接比较结果

NIHSS 评分	依达拉奉右苄醇 vs. 依达拉奉			神经节苷脂 vs. 依达拉奉		
	MD	95%CI	P	MD	95%CI	P
治疗 14 d	-0.36	-0.66~-0.07	0.02	-0.85	-1.51~-0.20	0.001

2.3.2 BI 评分改善效果:结果显示,治疗 14 d 后,与依达拉奉组相比,依达拉奉右苄醇组 BI 评分 ≥ 95 分的患者所占比例较大,但差异无统计学意义($RR=1.44, 95\%CI=0.70\sim 3.00, P=0.32$)。

2.3.3 BI 评分较基线改善效果:结果显示,治疗 14 d 后,与依达拉奉组相比,神经节苷脂组患者 BI 评分较高,但差异无统计学意义($MD=3.73, 95\%CI=-3.80\sim 11.27, P=0.33$)。

2.4 间接比较结果

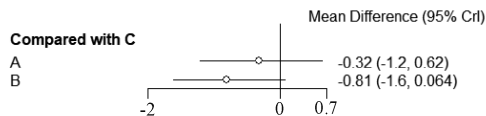
2.4.1 NIHSS 评分改善效果:间接比较结果显示,经过 50 000 次迭代后缩减因子中位值及 97.5% 均趋向于 1, PSRF 均为 1, 提示收敛性较好,结果可信。两两比较结果见图 3、表 3。在改善 NIHSS 评分方面,神经节苷脂优于依达拉奉,依达拉奉右苄醇优于依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对于 NIHSS 评分改善效果的综合排序为神经节苷脂>依达拉奉右苄醇>依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4。

表 3 两两比较结果(NIHSS 评分)

A	B	C
0.495 4(-0.722 7~1.690 4)		
-0.324 5(-1.203 2~-0.618 2)	-0.809 6(-1.600 9~-0.063 5)	

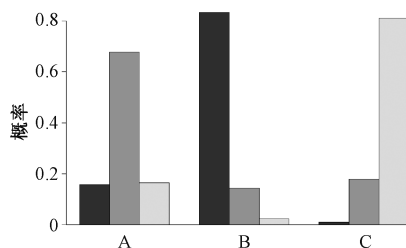
注:A 为依达拉奉右苄醇;B 为神经节苷脂;C 为依达拉奉;效果指标为 MD 和 95%CI。

2.4.2 随访 14 d NIHSS 评分改善效果:间接比较结果显示,经过 100 000 次迭代后缩减因子中位值及 97.5% 均趋向于 1,



A. 依达拉奉右苄醇;B. 神经节苷脂;C. 依达拉奉。

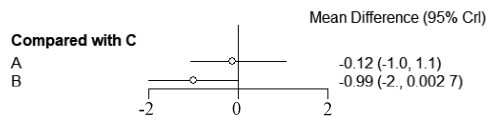
图 3 依达拉奉与依达拉奉右苄醇、神经节苷脂比较的 Meta 分析森林图 (NIHSS 评分)



A. 依达拉奉右苄醇;B. 神经节苷脂;C. 依达拉奉。

图 4 概率排序结果 (NIHSS 评分)

PSRF 均为 1,提示收敛性较好,结果可信。两两比较结果见图 5、表 4。在改善 NIHSS 评分方面,神经节苷脂优于依达拉奉,依达拉奉右苄醇优于依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对于治疗 14 d、随访 14 d 的 NIHSS 评分改善效果的综合排序结果为神经节苷脂>依达拉奉右苄醇>依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 6。



A. 依达拉奉右苄醇;B. 神经节苷脂;C. 依达拉奉。

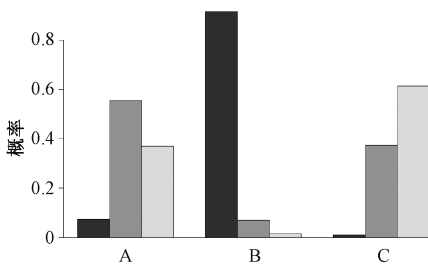
图 5 依达拉奉与依达拉奉右苄醇、神经节苷脂比较的 Meta 分析森林图 (随访 14 d 的 NIHSS 评分)

表 4 两两比较结果 (随访 14 d 的 NIHSS 评分)

A	B	C
0.886 1(-0.458 0~2.431 9)		
-0.124 8(-1.048 5~-1.059 4)	-0.994 2(-1.994 3~-0.002 7)	

注:A 为依达拉奉右苄醇;B 为神经节苷脂;C 为依达拉奉;效果指标为 MD 和 95%CI。

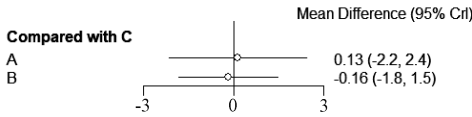
2.4.3 随访 14~30 d 内 NIHSS 评分改善效果:间接比较结果显示,经过 50 000 次迭代后缩减因子中位值及 97.5% 均趋向于 1, PSRF 均为 1,提示收敛性较好,结果可信。两两比较结果见图 7、表 5。在改善 NIHSS 评分方面,神经节苷脂优于依达拉奉,依达拉奉右苄醇优于依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对于治疗 14 d、随访 14~30 d 的 NIHSS 评分改善效果



A. 依达拉奉右莰醇; B. 神经节苷脂; C. 依达拉奉。

图 6 概率排序结果(随访 14 d 的 NIHSS 评分)

的综合排序结果可能为神经节苷脂>依达拉奉>依达拉奉右莰醇,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 8。



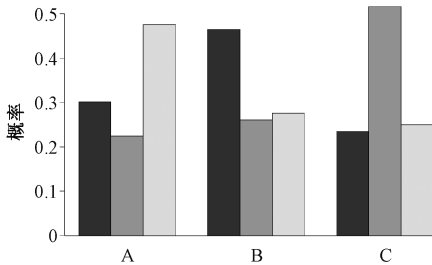
A. 依达拉奉右莰醇; B. 神经节苷脂; C. 依达拉奉。

图 7 依达拉奉与依达拉奉右莰醇、神经节苷脂比较的 Meta 分析森林图(随访 14~30 d 的 NIHSS 评分)

表 5 两两比较结果(随访 14~30 d 的 NIHSS 评分)

A		B		C	
0.296 7(-2.454 1~3.098 3)					
0.131 1(-2.150 2~-2.443 3)		-0.161 9(-1.820 5~-1.462 9)			

注:A 为依达拉奉右莰醇; B 为神经节苷脂; C 为依达拉奉; 效果指标为 MD 和 95%CI。



A. 依达拉奉右莰醇; B. 神经节苷脂; C. 依达拉奉。

图 8 概率排序结果(随访 14~30 d 的 NIHSS 评分)

2.4.4 随访 90 d 的 NIHSS 评分改善效果:间接比较结果显示,经过 50 000 次迭代后缩减因子中位值及 97.5%均趋向于 1, PSRF 均为 1, 提示收敛性较好,结果可信。两两比较结果见图 9、表 6。在改善 NIHSS 评分方面,神经节苷脂优于依达拉奉,依达拉奉右莰醇优于依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对于治疗 14 d、随访 90 d 的 NIHSS 评分改善效果的综合排序结果可能为神经节苷脂>依达拉奉右莰醇>依达拉奉,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 10。

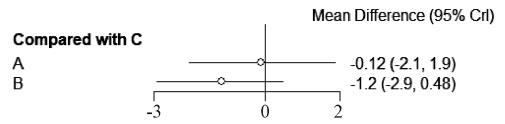
表 6 两两比较结果(随访 90 d 的 NIHSS 评分)

A		B		C	
1.070 8(-1.457 0~-3.726 0)					
-0.116 9(-2.058 6~-1.871 2)		-1.184 4(-2.913 3~-0.477 4)			

注:A 为依达拉奉右莰醇; B 为神经节苷脂; C 为依达拉奉; 效果指标为 MD 和 95%CI。

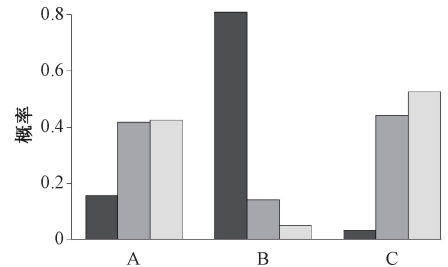
2.5 BI 评分

在提取文献数据过程中发现,纳入的依达拉奉右莰醇对比依达拉奉、神经节苷脂对比依达拉奉的研究间采用的效应指标



A. 依达拉奉右莰醇; B. 神经节苷脂; C. 依达拉奉。

图 9 依达拉奉与依达拉奉右莰醇、神经节苷脂比较的 Meta 分析森林图(随访 90 d 的 NIHSS 评分)



A. 依达拉奉右莰醇; B. 神经节苷脂; C. 依达拉奉。

图 10 概率排序结果(随访 90 d 的 NIHSS 评分)

不同,因此不能合并进行间接比较 Meta 分析。

2.6 严重不良事件

涉及依达拉奉右莰醇的 2 项研究^[10-11]均报告发生了严重不良事件,依达拉奉右莰醇与依达拉奉的严重不良事件发生率比较,差异无统计学意义($RR = 1.48, 95\%CI = 0.53 \sim 4.17, P = 0.45$)。涉及神经节苷脂的研究^[12-16]均未提及严重不良反应。根据以上数据,初步推断神经节苷脂的严重不良反应发生率较低,安全性可能优于依达拉奉右莰醇。

3 讨论

依达拉奉右莰醇是一种新型多靶点神经保护剂,具有良好的脑保护作用 and 抑制炎症因子、蛋白表达的作用,于 2020 年 7 月 30 日在我国获得批准上市,是依达拉奉和右莰醇组成的复方制剂,是我国 I 类创新药;其结构是在依达拉奉基础上增加了右莰醇结构,并以 4:1 的最佳配比组成,相比单方依达拉奉,其具有一定的疗效优势^[17]。王凯等^[4]的研究结果显示,在以往常用脑保护剂中,依达拉奉、神经节苷脂对于神经功能的改善效果较好,且优于基础治疗。目前,尚未有依达拉奉右莰醇与神经节苷脂的临床疗效直接比较,两者疗效对比也是临床医师关注的问题。

本研究先采用直接比较的方法,对比依达拉奉右莰醇与依达拉奉、神经节苷脂与依达拉奉;再利用间接比较的方法,以依达拉奉为共同干预措施,作为中间桥梁,得出依达拉奉右莰醇与神经节苷脂的比较结果。直接比较结果提示,在 NIHSS 评分较基线改变方面,依达拉奉右莰醇、神经节苷脂的疗效均优于依达拉奉;在 BI 评分方面改善方面,依达拉奉右莰醇、神经节苷脂与依达拉奉的差异均无统计学意义($P>0.05$);安全性分析结果提示,神经节苷脂的安全性可能优于依达拉奉右莰醇。间接比较结果提示,依达拉奉右莰醇与神经节苷脂在改善 NIHSS 评分方面效果相当;对随访 14、90 d 进行亚组分析,结果提示,NIHSS 评分改善效果的综合排序结果可能为神经节苷脂>依达拉奉右莰醇>依达拉奉,差异无统计学意义($P>0.05$);随访 14~30 d 的亚

(下转第 251 页)