

安宫牛黄丸治疗颅脑急症的快速卫生技术评估[△]

孟祥然*, 曹雪, 孙铭璘, 艾艳珂, 何丽云^{#1}, 刘佳^{#2} (中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)06-0714-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.017



摘要 目的:通过快速卫生技术评估,评价安宫牛黄丸治疗颅脑急症的有效性、安全性及经济性,为临床实践与决策提供循证参考。方法:系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和卫生技术评估机构官方网站,检索时限为建库至2022年3月31日。根据纳入与排除标准筛选文献,提取文献基本信息、结局指标等资料,并对纳入的文献进行质量评价,将研究结果汇总并进行定性描述分析。结果:共纳入系统评价/Meta分析8篇,网状Meta分析2篇,未检索到卫生技术评估报告和药物经济学研究。在涉及病种方面,1项研究涉及急性脑梗死和脑出血,3项研究针对脑出血,涉及急性脑梗死和颅脑损伤各有2项研究,针对肺性脑病和肝性脑病各有1项研究。文献分析结果显示,在常规治疗基础上联合安宫牛黄丸治疗颅脑急症,其临床有效率普遍优于单纯使用常规治疗,并在降低美国国立卫生研究院脑卒中量表评分和氧化应激指标丙二醛水平,提高格拉斯哥昏迷评分、日常生活能力量表评分、格拉斯哥预后评分和 Barthel 指数评分等方面具有一定优势;同时,其不良反应发生率较低,安全性较好。结论:安宫牛黄丸治疗颅脑急症具有较好的有效性和安全性。未来可考虑对其开展药物经济学研究,补充其治疗颅脑急症的经济学评价证据。

关键词 安宫牛黄丸;快速卫生技术评估;颅脑急症

Rapid Health Technology Assessment of Angong Niu Huang Pills in the Treatment of Cranio-cerebral Emergency[△]

MENG Xiangran, CAO Xue, SUN Minglin, AI Yanke, HE Liyun, LIU Jia (Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness, safety and economy of Angong Niu Huang pills in the treatment of craniocerebral emergency through the rapid health technology assessment, so as to provide evidence-based reference for clinical practice and decision-making. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, CBM and the official website of health technology assessment agency were retrieved, the retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 31st, 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, the basic information and outcome indicators of the literature were extracted, and the quality of the included literature was evaluated, and the research results were summarized and analyzed qualitatively. **RESULTS:** A total of 8 systematic reviews/Meta-analyses and 2 network Meta-analyses were included. No health technology assessment reports and pharmacoeconomic studies were retrieved. In terms of diseases involved, 1 study involved acute cerebral infarction and cerebral hemorrhage, 3 studies focused on cerebral hemorrhage, 2 studies on acute cerebral infarction and 2 studies on craniocerebral injury, and 1 study on pulmonary encephalopathy and 1 study on hepatic encephalopathy. Literature analysis showed that the clinical effective rate of Angong Niu Huang pills combined with conventional treatment for cranial emergency was generally better than that of conventional treatment alone, which had advantages in decreasing National Institutes of Health Stroke scale score and oxidative stress levels, improving Glasgow coma score, ability of daily living scale score, Glasgow outcome score and Barthel index score. Meanwhile, the incidence of adverse drug reactions was lower with higher safety. **CONCLUSIONS:** Angong Niu Huang pills has good efficacy and safety in the treatment of craniocerebral emergency. Pharmacoeconomic studies on Angong Niu Huang pills may be considered in the future to supplement the evidence of its economic evaluation for the treatment of craniocerebral emergency.

KEYWORDS Angong Niu Huang pills; Rapid health technology assessment; Craniocerebral emergency

△ 基金项目:中国中医科学院科技创新工程项目(No. CI2021A00702-2)

* 博士研究生。研究方向:中医临床评价方法研究。E-mail:xiangran0101@163.com

通信作者 1:研究员。研究方向:中医临床评价方法研究。E-mail:hely3699@163.com

通信作者 2:研究员。研究方向:中医临床评价方法研究。E-mail:marie_liujia@sina.cn

颅脑急症指血管性、创伤性和感染性等有关神经系统急、危、重症的脑病^[1]。一般病情危急,预后较差,严重影响患者的生活质量,增加家庭负担^[2-3]。现有的指南和专著中,颅脑急症的治疗方案倾向于现代医学急救^[4-8]。其短期疗效较好,但是患者后期生活质量较差。另外,用于治疗颅脑急症的西药种类众多,用药剂量、时机等亦无统一标准,并且具有各自的优缺点,导致临床实际应用相对复杂^[9]。因此,该类疾病病情复杂,探索中西医结合临床诊疗模式不但是临床需求,也是“健康中国”战略的要求和体现。安宫牛黄丸以牛黄、麝香等药物组成,具有清热解毒、镇惊开窍的功效,该方在临床上主要被用于治疗痰热内闭型的急性脑血管病、颅脑损伤、高热、肝性脑病和肺性脑病等疾病,有较好的应用前景^[10-13]。卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是利用卫生经济学和循证医学的方法,对药品等技术的经济属性和社会属性进行全面综合的评价^[14]。快速 HTA 则是基于当前已有的最佳证据进行快速定性合成和评估,具有时效性强和制作时间短等优点^[15]。鉴于安宫牛黄丸在临床上被普遍用于脑卒中急性期、颅脑损伤等急症治疗,但同时也需进一步拓展证据,提供更为丰富的循证依据。本研究团队于 2022 年 9 月启动多中心、大样本的安宫牛黄丸前瞻性病例注册登记研究,以评价真实世界安宫牛黄丸应用现状和临床疗效,本次快速 HTA 将作为此研究的重要基础。因此,本研究拟利用快速 HTA 的方法,综合评估安宫牛黄丸治疗颅脑急症的有效性、安全性和经济性,归纳总结该方在颅脑急症治疗中的临床获益及风险等相关证据信息。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:公开发表的 HTA 报告;系统评价或 Meta 分析;药物经济学研究。

1.1.2 研究对象:颅脑急症患者,主要包括急性脑梗死、脑出血、颅脑损伤、肺性脑病和肝性脑病等,分别符合相应诊断标准^[4-8],或其他权威机构发布的上述疾病诊断标准。

1.1.3 干预措施:对照组给予指南要求的常规治疗^[4-8];研究组在常规治疗的基础上加用安宫牛黄丸治疗。

1.1.4 结局指标:(1)有效性指标,包括有效率、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、格拉斯哥预后评分(GOS)、日常生活能力量表(ADL)评分、Barthel 指数评分、氧化应激指标丙二醛(MDA)、丙氨酸转氨酶、血氨和总胆红素。(2)安全性指标,包括不良反应或不良事件及其发生率。(3)经济学指标,包括药品费用、成本-效果比和增量成本-效果比。

1.1.5 排除标准:无法获得全文的文献;重复发表的文献;无法获取相关数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)和国内外 HTA 机构官方网站(如 INAHTA, <https://www.inahta.org/>)。中文检索词为“安宫牛黄丸”“中风”“卒中”“系统评价”“系统综述”“荟萃分析”“Meta 分析”“循证”“成本”和“经济”;英文检索词为“Angong Niu Huang”。在 HTA 机构官方网站中,以“Angong Niu Huang”为关键词进行检索。

检索式根据不同数据库适当调整,同时追溯纳入文献的参考文献,查全为主要目的,兼顾查准。检索时间均为建库至 2022 年 3 月 31 日。

1.3 数据提取与质量评价

2 名研究者独立进行文献筛查、资料提取并交叉核对。如遇分歧,与第三方讨论后解决。需要提取的内容包括纳入研究的基本信息、发表期刊、样本量、干预措施和结局指标等。对纳入的研究进行质量评价;利用 HTA 报告清单评价 HTA 报告^[16];利用“A Measure Tool to Assess Systematic Reviews”(AMSTAR 2)量表评价系统评价^[17];利用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”(CHEERS)量表评价经济学研究^[18]。评价时,2 名研究者统一标准后独立评价。如有异议,与第 3 名研究者讨论。

1.4 数据合成与分析

采用定性描述的方法对纳入文献的结论进行汇总。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略,共检索到 287 篇文献。利用 Endnote 去重、初筛及复筛后,最终纳入 10 篇。其中系统评价 8 篇,网状 Meta 分析 2 篇,经济学研究 0 篇,未见 HTA 报告。文献检索及筛选流程见图 1。

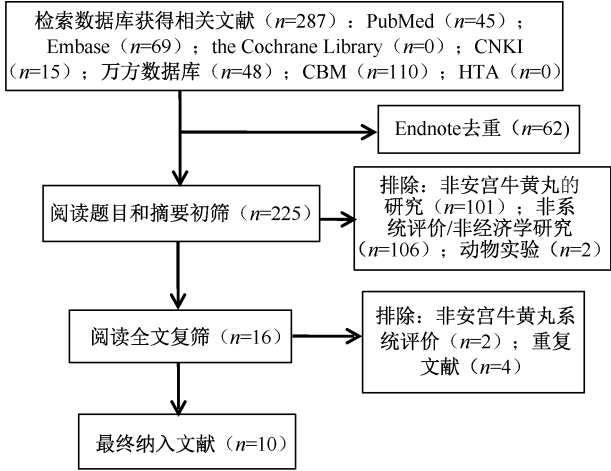


图 1 文献检索及筛选流程

Fig 1 Process of literature retrieval and screening

2.2 文献的基本特征与质量评价

本研究纳入的 10 篇文献^[19-28]中,1 篇涉及急性脑梗死和脑出血,3 篇针对脑出血,涉及急性脑梗死和颅脑损伤各有 2 篇,针对肺性脑病和肝性脑病各有 1 篇。对纳入的系统评价进行质量评价,结果显示,4 篇^[21,25,27-28]属于极低质量,4 篇^[20,23-24,26]属于低质量。纳入文献的基本特征与质量评价见表 1。

2.3 有效性评价

安宫牛黄丸治疗颅脑急症的疗效评价见表 2。

2.3.1 总有效率:8 篇文献考察了有效性指标总有效率,包括 6 篇 Meta 分析、2 篇网状 Meta 分析。对于总有效率的定义,2 篇 Meta 分析^[21,25]和 2 篇网状 Meta 分析^[19,22]参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[29],4 篇 Meta

表 1 纳入文献的基本特征与质量评价

Tab 1 General characteristics and quality evaluation of included literature

纳入研究	发表杂志	病种	原始研究 数量/个	病例数	干预措施		结局指标	AMSTAR 2 量表评级
					研究组	对照组		
崔瑞昭等(2020年) ^[19]	《中国中药杂志》	急性脑梗死	3	292	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①②⑥⑧	—
Liu 等(2019年) ^[20]	《Journal of Ethnopharmacology》	急性脑梗死和脑出血	18	1 601	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①②③⑧	低
侯敏等(2016年) ^[21]	《中国药房》	急性脑梗死	9	620	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①②⑧	极低
雷林等(2021年) ^[22]	《中国中药杂志》	脑出血	10	893	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①②⑤⑧	—
李金芳等(2020年) ^[23]	《中医临床研究》	肝性脑病	9	640	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①⑨⑩⑪	低
刘芬芬等(2021年) ^[24]	《中国中药杂志》	脑出血	13	1 196	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①②③⑤⑦⑧	低
马丽虹(2013年) ^[25]	《辽宁中医药大学学报》	脑出血	5	491	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①②⑧	极低
Zhao 等(2021年) ^[26]	《Annals of Palliative Medicine》	颅脑损伤	12	1 568	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	③④⑧	低
涂淮等(2018年) ^[27]	《中国药房》	颅脑损伤	6	773	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	③	极低
王汉蓉等(2003年) ^[28]	《中草药》	肺性脑病	4	209	安宫牛黄丸+常规治疗	常规治疗	①⑧	极低

注:①有效率;②NIHSS 评分;③GCS 评分;④GOS 评分;⑤ADL 评分;⑥Barthel 指数评分;⑦MDA;⑧不良事件;⑨丙氨酸转氨酶;⑩血氨;⑪总胆红素;“—”表示未评估

Note:①effective rate;②NIHSS score;③GCS score;④GOS score;⑤ADL score;⑥Barthel index score;⑦MDA;⑧adverse events;⑨alaninetransaminase;⑩blood ammonia;⑪total bilirubin;
“—” means not evaluated

表 2 安宫牛黄丸治疗颅脑急症的疗效评价

Tab 2 Curative effect evaluation of Angong Niu Huang pills in the treatment of craniocerebral emergency

指标	文献	病种	P	效应量	95%CI/99%CI
总有效率	崔瑞昭等(2020年) ^[19]	急性脑梗死	$P<0.05$	$OR=0.29$	$95\%CI=0.14\sim0.52$
	Liu 等(2019年) ^[20]	急性脑梗死	$P<0.05$	$RR=1.27$	$95\%CI=1.14\sim1.41$
	Liu 等(2019年) ^[20]	脑出血	$P<0.05$	$RR=1.26$	$95\%CI=1.14\sim1.38$
	侯敏等(2016年) ^[21]	急性脑梗死	$P<0.001$	$OR=4.28$	$95\%CI=2.62\sim6.98$
	雷林等(2021年) ^[22]	脑出血	$P<0.05$	$RR=0.20$	$95\%CI=0.11\sim0.29$
	李金芳等(2020年) ^[23]	肝性脑病	$P<0.000\ 01$	$OR=4.87$	$95\%CI=2.90\sim8.17$
	刘芬芬等(2021年) ^[24]	脑出血	$P<0.000\ 01$	$RR=1.25$	$95\%CI=1.18\sim1.34$
	马丽虹(2013年) ^[25]	脑出血	$P<0.000\ 01$	$RR=1.53$	$99\%CI=1.20\sim1.96$
	王汉蓉等(2003年) ^[28]	肺性脑病	$P=0.000\ 06$	$RR=0.35$	$95\%CI=0.21\sim0.59$
	崔瑞昭等(2020年) ^[19]	急性脑梗死	$P<0.05$	$MD=-4.27$	$95\%CI=-6.39\sim-2.16$
NIHSS 评分	Liu 等(2019年) ^[20]	急性脑梗死	$P<0.05$	$WMD=-3.64$	$95\%CI=-4.97\sim-2.31$
	Liu 等(2019年) ^[20]	脑出血	$P<0.05$	$WMD=-3.52$	$95\%CI=-5.51\sim-1.54$
	侯敏等(2016年) ^[21]	急性脑梗死	$P<0.001$	$SMD=-0.75$	$95\%CI=-0.95\sim-0.56$
	雷林等(2021年) ^[22]	脑出血	$P<0.05$	$SMD=-0.83$	$95\%CI=-1.64\sim-0.03$
	刘芬芬等(2021年) ^[24]	脑出血	$P=0.000\ 6$	$MD=-5.18$	$95\%CI=-8.12\sim-2.23$
	马丽虹(2013年) ^[25]	脑出血	$P<0.05$	—	—
	Liu 等(2019年) ^[20]	急性脑梗死	$P<0.05$	$WMD=1.18$	$95\%CI=0.79\sim1.56$
	Liu 等(2019年) ^[20]	脑出血	$P<0.05$	$WMD=2.28$	$95\%CI=1.37\sim3.19$
	刘芬芬等(2021年) ^[24]	脑出血	$P=0.000\ 9$	$MD=1.12$	$95\%CI=0.46\sim1.78$
	Zhao 等(2021年) ^[26]	颅脑损伤	$P<0.01$	$MD=1.97$	$95\%CI=1.22\sim2.72$
GCS 评分	涂淮等(2018年) ^[27]	颅脑损伤	$P<0.01$	$MD=2.87$	$95\%CI=1.64\sim4.10$
	雷林等(2021年) ^[22]	脑出血	$P<0.05$	$SMD=0.79$	$95\%CI=0.41\sim1.18$
	刘芬芬等(2021年) ^[24]	脑出血	$P<0.000\ 01$	$MD=15.70$	$95\%CI=14.05\sim17.36$
	Zhao 等(2021年) ^[26]	颅脑损伤	$P<0.01$	$OR=2.28$	$95\%CI=1.60\sim3.23$
Barthel 指数评分	崔瑞昭等(2020年) ^[19]	急性脑梗死	$P<0.05$	$MD=10.34$	$95\%CI=3.93\sim16.75$
MDA	刘芬芬等(2021年) ^[24]	脑出血	$P=0.002$	$MD=-1.73$	$95\%CI=-2.81\sim-0.64$
丙氨酸转氨酶	李金芳等(2020年) ^[23]	肝性脑病	$P<0.000\ 01$	$WMD=-17.76$	$95\%CI=-22.87\sim-12.65$
血氨	李金芳等(2020年) ^[23]	肝性脑病	$P<0.000\ 01$	$WMD=-9.44$	$95\%CI=-12.86\sim-6.03$
总胆红素	李金芳等(2020年) ^[23]	肝性脑病	$P<0.000\ 01$	$WMD=-36.67$	$95\%CI=-41.68\sim-31.65$

分析^[20,23-24,28]参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[30],总有效率=(基本治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。3篇Meta分析^[20,24-25]和1篇网状Meta分析^[22]结果显示,对于脑出血患者,研究组的临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2篇Meta分析^[20-21]和1篇网状Meta分析^[19]结果显示,对于急性脑梗死患者,研究组的临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2篇Meta分析^[23,28]结果显示,对于肺性脑病、肝性脑病患者,研究组的临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3.2 NIHSS 评分:6篇文献考察了有效性指标 NIHSS 评分,

其中4篇为Meta分析,2篇为网状Meta分析。2篇Meta分析^[20-21]和1篇网状Meta分析^[19]结果显示,对于急性脑梗死患者,研究组的NIHSS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3篇Meta分析^[20,24-25]和1篇网状Meta分析^[22]结果显示,对于脑出血患者,研究组NIHSS评分降低情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.3 GCS 评分:4篇Meta分析考察了有效性指标 GCS 评分。2篇Meta分析^[26-27]结果显示,对于颅脑损伤患者,研究组的GCS评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。2篇Meta分析^[20,24]结果显示,对于脑出血患者,研究组GCS评分升高情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。1篇

Meta 分析^[20]结果显示,对于急性脑梗死患者,研究组的 GCS 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.4 其他有效性指标:包括 ADL 评分、GOS 评分、Barthel 指数评分、氧化应激指标 MDA、丙氨酸转氨酶、血氨和总胆红素,其中 3 篇为 Meta 分析,2 篇为网状 Meta 分析。(1)2 篇文献考察了 ADL 评分。1 篇 Meta 分析^[24]结果显示,对于脑出血患者,研究组的 ADL 评分显著提高,与对照组的差异有统计学意义($P<0.01$)。1 篇网状 Meta 分析^[22]结果显示,对于脑出血患者,研究组的 ADL 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)1 篇 Meta 分析^[26]考察了 GOS 评分,结果显示,对于颅脑损伤患者,研究组的 GOS 评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。(3)1 篇网状 Meta 分析^[19]考察了 Barthel 指数评分,结果显示,对于急性脑梗死患者,研究组的 Barthel 指数评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(4)1 篇 Meta 分析^[24]考察了氧化应激指标 MDA 水平,结果显示,对于脑出血患者,研究组的 MDA 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。(5)1 篇 Meta 分析^[23]考察了丙氨酸转氨酶、血氨和总胆红素水平,结果显示,对于肝性脑病患者,研究组上述指标水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 安全性评价

8 篇文献考察了不良反应或不良事件及其发生率,其中 6 篇为 Meta 分析,2 篇为网状 Meta 分析。1 篇 Meta 分析^[24]结果显示,对于脑出血患者,研究组的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR = 0.40, 95\% CI = 0.28 \sim 0.57, P < 0.000 01$)。1 篇 Meta 分析^[20]和 2 篇网状 Meta 分析^[19,22]对安宫牛黄丸联合常规治疗用于急性脑梗死和脑出血的不良反应进行了列举及描述,包括“感染、高血压、恶心、脑损伤、抽搐和肝肾功能损害”等,但是程度轻微,持续时间短。1 篇 Meta 分析^[26]结果显示,安宫牛黄丸用于颅脑损伤可减少肺部感染、胃肠道出血和肝肾功能损害等,未发现不良并发症。1 篇 Meta 分析^[21]结果提示,安宫牛黄丸治疗急性脑梗死不会增加不良反应的发生,安全性较好。2 篇 Meta 分析^[25,28]结果显示,未发现不良反应。

3 讨论

临床上,中医经典名方安宫牛黄丸被广泛用于各种脑病的治疗,并逐渐应用于外科、妇科和儿科等科室^[31]。近年来,机制研究的结果也对安宫牛黄丸的临床疗效进行了验证和证据补充。实验研究结果表明,该方具有防止脑出血,阻止血栓形成,重建血管微循环的作用^[32]。但临床上对于其应用仍缺乏统一认识和标准,主要是由于对经典名方的证据积累和挖掘不足,导致未能充分发挥中医药的优势^[33]。本研究通过快速 HTA,对安宫牛黄丸治疗颅脑急症的文献进行回顾,为即将开展的真实世界研究奠定基础。

本研究发现,安宫牛黄丸联合常规方案治疗颅脑急症的临床总有效率普遍优于单纯常规治疗,在降低 NIHSS 评分和氧化应激指标 MDA 水平,提高 GCS 评分、ADL 评分、GOS 评分和 Barthel 指数评分等方面具有一定优势;同时,其不良反应发生率,安全性较好,可用于颅脑急症的中西医结合治疗。AMSTAR 2 量表评估结果显示,本领域文献方法学质量偏低,

主要由于以下问题:(1)研究方案均未提前确定;(2)检索策略制定不全面,并且未提供全部的排除文献清单和理由,在一定程度上对系统评价的严谨性造成了影响;(3)在结果的解释中,大多数文献未考虑偏倚风险的影响,也未考虑其对证据整合的影响,可能会使结果缺乏一定的可靠性;(4)在定量分析时,几乎都未全面调查发表偏倚以及解释其对结果的潜在影响;(5)未对利益冲突及资助来源进行报道。研究发现,目前尚缺乏安宫牛黄丸治疗颅脑急症的经济评价,提示今后应加强开展该类研究。

同时,本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的研究缺乏随访观察数据,未能监测安宫牛黄丸治疗颅脑急症的远期效果。(2)各研究普遍对不良反应的关注和报告较少,未报告病死率、恶化率等不利指标,有待于后期开展相关的研究进行评估。(3)本研究应用快速 HTA,简化了流程以及减少了评估周期,但在一定程度上可能存在选择偏倚。(4)由于原始研究质量较低,本领域指南较少,故本研究并未纳入原始研究及指南,可能导致研究结果不够全面。

综上,本次快速 HTA 明确了安宫牛黄丸可有效治疗颅脑急症,但基于临床实际的结局指标评价仍需更为严谨、科学设计的临床研究验证,同时建议对 HTA 指标加强研究。以安宫牛黄丸为示例,开展中医药经典名方的证据总结及梳理,设计并实施高质量临床研究,探索中西医结合诊疗模式,是践行“健康中国”战略的具体实践。

参考文献

[1] 刘世勤, 张国庆, 王江泉. 实用颅脑急症的救治[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2007: 1-10.

[2] LU H Y, TAN Z Y, LIU Z Q, et al. Spatiotemporal trends in stroke burden and mortality attributable to household air pollution from solid fuels in 204 countries and territories from 1990 to 2019[J]. Sci Total Environ, 2021, 775: 145839.

[3] MA Q F, LI R, WANG L J, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e897-e906.

[4] 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.

[5] 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. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.

[6] 游潮, 黄思庆. 颅脑损伤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 266-268.

[7] 贝政平, 蔡映云. 内科疾病诊断标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2007: 880.

[8] 王宇明. 肝性脑病的定义、命名和诊断[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(5): 305-306.

[9] 王跃慧. 急性缺血性脑卒中的药物治疗[J]. 医学信息, 2022, 35(11): 44-46, 59.

[10] 刘静. 安宫牛黄丸的临床应用进展[J]. 现代中医药, 2019, 39(4): 142-146.

[11] 方邦江, 于学忠, 郭力恒, 等. 安宫牛黄丸急重症临床应用专家共识[J]. 中国急救医学, 2019, 39(8): 726-730.

- [12] 木其尔, 詹青, 陈伟. 重症脑病的中医治疗进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(11): 4025-4032.
- [13] 赵云霞, 陈晓琦, 王靖雯, 等. 整合医学体系下经典名方疗效评价模式的探讨[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 933-936.
- [14] 吕兰婷, 施文凯, 林夏, 等. 医院卫生技术评估的经济学评估探讨[J]. 中华医院管理杂志, 2020, 36(2): 103-107.
- [15] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.
- [16] 嵇承栋, 朱琳懿, 万悦竹, 等. 国际卫生技术评估机构协作网卫生技术评估报告清单解读[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(3): 369-372.
- [17] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2 解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 14-18.
- [18] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force[J]. Value Health, 2013, 16(2): 231-250.
- [19] 崔瑞昭, 于丹丹, 李慧敏, 等. 口服中成药治疗急性脑梗死的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2642-2657.
- [20] LIU H W, YAN Y, PANG P F, et al. Angong niuhuang pill as adjuvant therapy for treating acute cerebral infarction and intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 237: 307-313.
- [21] 侯敏, 王显凤, 陈剑鸿. 安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期疗效的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2016, 27(36): 5104-5107.
- [22] 雷林, 贾敏, 廖星, 等. 口服或鼻饲中成药治疗高血压性脑出血的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 2995-3006.
- [23] 李金芳, 罗天赐, 安祯祥. 安宫牛黄丸联合西药治疗肝性脑病的 Meta 分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(35): 142-145.
- [24] 刘芬芬, 周亚博, 路永坤, 等. 安宫牛黄丸辅助治疗脑出血有效性与安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5428-5435.
- [25] 马丽虹, 李冬梅, 李可建. 安宫牛黄丸治疗出血性中风急性期随机对照试验系统评价研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 60-61.
- [26] ZHAO P C, HUANG Z S, XU S N, et al. Adjuvant treatment with Angong Niu Huang pills in treating traumatic brain damage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2): 1569-1577.
- [27] 涂淮, 彭皓均, 赖纪才, 等. 安宫牛黄丸联合化学药治疗重型颅脑损伤及影响患者外周血 Mg^{2+} 浓度的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 121-124.
- [28] 王汉蓉, 岑小波, 王莉. 安宫牛黄丸治疗肺性脑病的系统评价[J]. 中草药, 2003, 34(1): 92-93.
- [29] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中国实用内科杂志, 1996, 29(6): 62-64.
- [30] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 385-388.
- [31] 中国医药教育协会. 安宫牛黄丸临床应用专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(8): 933-946.
- [32] 朱晓宇, 郭胜亚, 徐懿乔, 等. 安宫牛黄丸防治脑血管疾病作用研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1067-1072.
- [33] 王新陆, 朱明军, 王建茹, 等. 基于病证结合的中医经典名方上市评价要点[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2004-2009.

(收稿日期:2022-11-13 修回日期:2022-12-29)

(上接第 713 页)

- [38] VIDAL-CASARIEGO A, BURGOS-PELÁEZ R, MARTÍNEZ-FAEDO C, et al. Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(4): 234-238.
- [39] 梁彦辉, 王玉莲. 肉碱的临床研究和应用[J]. 医学综述, 2004, 10(7): 443-445.
- [40] 房玥晖, 蔡美琴. 肉碱缺乏及其相关疾病的研究进展[J]. 中华临床营养杂志, 2009, 17(5): 311-315.
- [41] 袁书刚. 左卡尼汀治疗充血性心力衰竭对患者血浆 NT-proBNP 及心功能影响的随访观察[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(21): 24-26.
- [42] 杨能源, 尹麟, 何珊, 等. 血液透析前补充左卡尼汀对改善终末期尿毒症患者透析耐受性的影响[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2017, 15(3): 21-24.
- [43] 魏冰. 运动和 EGCG/肉碱对肥胖大鼠减肥和脂代谢及基因表达的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2012.
- [44] POOYANDJOO M, NOUHI M, SHAB-BIDAR S, et al. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Obes Rev, 2016, 17(10): 970-976.
- [45] 宋晓燕, 付裕, 赵晓南. 左卡尼汀治疗 2 型糖尿病血脂代谢异常的疗效及安全性观察[C]//中华医学会第十次全国内分泌学学术会议论文汇编. 中国江苏苏州, 2011-08-17, 2011: 473-474.
- [46] 张佩, 王承龙, 刘剑刚, 等. 缺血性心脏病心肌能量代谢障碍的研究进展[J]. 心脏杂志, 2018, 30(2): 207-211, 217.
- [47] 唐克建. 左卡尼汀的临床应用进展[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2012, 14(6): 799-801.
- [48] 赵春丽, 张先位, 韦永强, 等. 丹参川芎嗪注射液联合左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭患者的疗效观察[J]. 广西医学, 2019, 41(14): 1787-1791.
- [49] 毕润琴, 张城玮, 毕莉莎. 左卡尼汀对维持性血液透析患者炎症因子、氧化应激指标以及心功能的影响[J]. 云南医药, 2018, 39(3): 228-230.
- [50] 林垦, 喻国, 张明峰, 等. 左卡尼汀治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(69): 159.
- [51] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组畸形精子症诊疗中国专家共识编写组. 畸形精子症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(7): 600-609.
- [52] 李圆龙, 王树松. 精子功能检测的临床应用进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(18): 2738-2741.
- [53] DOKMECI D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines[J]. Folia Med (Plovdiv), 2005, 47(1): 26-30.
- [54] BRASS E P. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients[J]. Clin Ther, 1995, 17(2): 176-185; discussion 175.

(收稿日期:2022-05-30 修回日期:2022-12-10)