

脑血疏口服液治疗出血性脑卒中有效性与安全性的 Meta 分析[△]

宋歌亮*, 季昭臣, 陈哲, 胡海殷, 张俊华, 刘春香[#](天津中医药大学循证医学中心, 天津 301617)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)06-0719-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.018



摘要 目的:基于 Meta 分析方法,系统评估脑血疏口服液治疗出血性脑卒中的临床疗效和安全性。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、the Cochrane Library、PubMed 和 Embase 等数据库,检索时限均为建库至 2022 年 12 月,筛选脑血疏口服液治疗出血性脑卒中的随机对照试验,按照预先制定的纳入与排除标准进行文献筛选,2 名研究者分别进行质量评价和数据提取,并交叉核对。采用 Cochrane 推荐的风险偏倚评估工具进行方法学质量评价。采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 13 项研究,共 1 059 例患者。Meta 分析结果显示,与单纯常规治疗比较,脑血疏口服液联合常规治疗可提高出血性脑卒中患者的总有效率($RR=1.26, 95\%CI=1.16\sim 1.37, P<0.000\ 01$),缩小脑内血肿体积($MD=-3.13, 95\%CI=-4.45\sim -1.81, P<0.000\ 01$),改善美国国立卫生研究院卒中量表评分($MD=-3.43, 95\%CI=-5.55\sim -1.31, P=0.002$),改善 Barthel 指数评分($MD=4.98, 95\%CI=1.18\sim 8.78, P=0.01$),差异均有统计学意义;在缩小血肿周围水肿体积($MD=-1.85, 95\%CI=-4.02\sim 0.31, P=0.09$)方面,两组治疗方案的差异无统计学意义。安全性方面,脑血疏口服液联合常规治疗未发生严重不良事件。结论:基于现有临床证据,在常规治疗基础上加用脑血疏口服液治疗出血性脑卒中的疗效优于单纯常规治疗。但由于纳入研究的方法学质量较低,需要严格方法学设计和质量控制的临床研究提供高质量的证据。

关键词 脑血疏口服液; 出血性脑卒中; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Naoxueshu Oral Liquid in the Treatment of Hemorrhagic Stroke[△]

SONG Geliang, JI Zhaochen, CHEN Zhe, HU Haiyin, ZHANG Junhua, LIU Chunxiang (Evidence-Based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Naoxueshu oral liquid in the treatment of hemorrhagic stroke bases on Meta-analysis. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, the Cochrane Library, PubMed, Embase and other databases were retrieved to collect the randomized controlled trial of Naoxueshu oral liquid in the treatment of hemorrhagic stroke, the retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 2022. The literature was screened according to the pre-determined inclusion and exclusion criteria, quality assessment and data extraction were conducted by two researchers respectively, and cross-checked. The risk bias assessment tool recommended by Cochrane was used for methodological quality evaluation. Meta-analysis was performed by RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 13 studies were enrolled, including 1 059 patients. Results of Meta-analysis showed that compared with conventional treatment alone, Naoxueshu oral liquid combined with conventional treatment could improve the total effective rate of patients with hemorrhagic stroke ($RR=1.26, 95\%CI=1.16-1.37, P<0.000\ 01$) and reduce the volume of intracerebral hematoma ($MD=-3.13, 95\%CI=-4.45--1.81, P<0.000\ 01$), improve the score of National Institutes of Health Stroke scale ($MD=-3.43, 95\%CI=-5.55--1.31, P=0.002$), improve Barthel index score($MD=4.98, 95\%CI=1.18-8.78, P=0.01$), the differences were statistically significant. There was no significant difference between two groups in reducing the volume of perihematoma edema ($MD=-1.85, 95\%CI=-4.02-0.31, P=0.09$). In terms of safety, no severe adverse events occurred in the Naoxueshu oral liquid combined with conventional treatment groups. **CONCLUSIONS:** Based on the existing clinical evidence, conventional treatment combined with Naoxueshu oral liquid is better than conventional treatment alone in the treatment of hemorrhagic stroke. However, due to the low methodological quality of the included studies, clinical studies with strict methodological design and quality control are needed to provide high-quality evidence.

KEYWORDS Naoxueshu oral liquid; Hemorrhagic stroke; Randomized controlled trial; Systematic review; Meta-analysis

△ 基金项目:天津市高等学校“创新团队培养计划”项目(No. TD13-5047)

* 硕士研究生。研究方向:中医药循证评价。E-mail:temsgl@163.com

通信作者:博士,副研究员。研究方向:中医药循证评价。E-mail:liuchunxiangebm@foxmail.com

脑卒中是威胁人类健康的重大疾病之一,主要分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,具有高发病率、高发率、高致残率和高死亡率的特点^[1]。近30年来,我国脑卒中发病率呈显著升高趋势^[2]。研究预测,2030年我国脑卒中的发生率将比2010年增加约50%^[3]。出血性脑卒中一般指非外伤性脑实质内出血,主要包括脑出血和蛛网膜下腔出血,是一种比较常见的疾病,发病骤急,在诱发脑损伤后,绝大多数存活者遗留严重的神经功能缺损症状,如认知功能障碍、精神疾病和癫痫等,仅有20%的患者发病后6个月生活可自理,给家庭和社会带来了沉重的经济负担^[4]。

临床治疗出血性脑卒中常规应用药物控制血压和颅内压,缓解脑水肿,对于具有手术指征的患者实施手术干预,但通常伴有强化降压造成脑灌注不足,手术造成的再出血、感染和神经损伤等风险^[5]。随着经济发展和生活水平的提高,临床医师和患者不仅关注出血性脑卒中后的生存率,而且更加重视神经功能恢复和远期生活质量。中医药在改善中枢系统微环境、促进受损神经细胞功能恢复等方面前景广阔,已成为国内外研究的热点^[6]。脑血疏口服液的主要成分为黄芪、水蛭、石菖蒲、牛膝、牡丹皮、大黄和川芎,以“气为血之帅,血为气之母”的中医学理论为基础,具有益气、活血、化瘀的功效,适用于因痰浊、瘀血、热毒等病理因素而致脑髓受损、清窍蒙闭,气虚血瘀所致中风以及出血性脑卒中急性期、恢复早期患者^[7-9]。本研究旨在系统评价脑血疏口服液治疗出血性脑卒中的有效性与安全性,从而为临床决策提供循证医学证据,为脑血疏口服液的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法,仅限中英文。(2)研究对象:明确诊断为出血性脑卒中的患者,年龄、性别不限。(3)干预措施:对照组采用西医常规治疗;脑血疏组在对照组基础上联合应用脑血疏口服液。西医常规治疗包括保持呼吸道通畅、利尿、脱水、降颅压、维持体液平衡及其他对症支持治疗。(4)结局指标:本研究参考《中国脑出血诊治指南2019》^[10]进行结果评价指标的筛选与应用。结局指标包括总有效率、脑内血肿体积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分、血肿周围水肿体积和不良反应。(5)排除标准:非期刊论文;研究类型为动物实验、队列研究、综述性文献、病例观察报道、专家评述等非RCT;无法获得全文的文献;重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、the Cochrane Library、PubMed和Embase等数据库;并补充灰色文献。检索时限为建库至2022年12月。中文数据库以“脑血疏口服液”“出血性脑卒中”和“随机”为主要检索词;英文数据库以“Naoxueshu”“Nao-xue-shu”“Naoxueshu oral liquid”“Hemorrhagic stroke”“RCT”和“randomized”为主要检索词。

1.3 资料提取与质量评价

(1)资料提取:由2名研究者独立对文献进行资料提取、交叉核对。提取的内容包括纳入研究的基本特征、文献质量、

诊断标准、干预措施和结局指标等信息。(2)质量评价:将所有数据资料输入系统评价管理软件 RevMan 5.4。采用Cochrane 评价手册 Handbook 中的“偏倚风险评估”工具评价纳入研究质量,主要项目包括随机方法、分配隐藏、盲法、数据的完整性、选择性报告和其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行分析。对于二分类变量,采用相对危险度(RR)和95%CI为疗效分析统计量;对于连续变量,采用均数差(MD)和95%CI作为疗效统计量。当各研究间有统计学同质性时($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,各研究间存在统计学异质性时($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),分析其异质性来源,根据临床异质性来源进行亚组或敏感性分析。若研究存在统计学异质性而临床异质性较小时,拟采用随机效应模型。若异质性过大或无法找寻异质性来源时,仅进行描述性分析。针对文献数 ≥ 10 篇的指标进行漏斗图分析,以检测是否有发表偏倚的可能。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索策略和资料收集方法,共检出相关文献908篇,排除重复文献86篇,阅读文题及摘要后排除86篇;阅读全文,排除39篇,最终纳入13篇RCT文献,见图1。

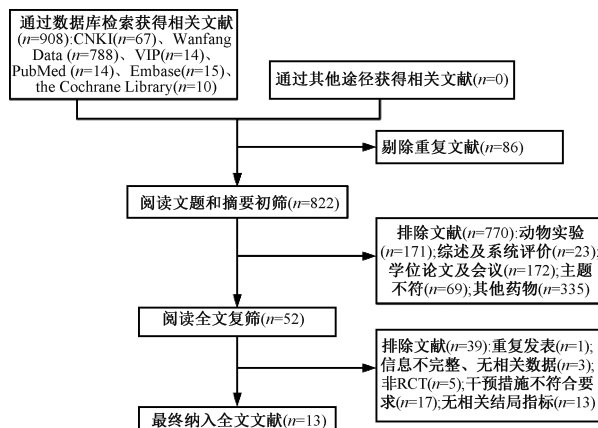


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

13篇文献^[11-23]的发表时间为2010—2022年,共纳入病例1059例(脑血疏组538例,对照组521例),其中男性624例(占58.9%),女性435例(占41.1%);脑血疏组样本量为30~64例,对照组样本量为30~58例;除2项研究^[17,22]未标明出血量外,其余研究中患者出血量均 <40 mL;疗程为14~90 d,无手术指征,均为保守治疗,见表1。

2.3 纳入文献的质量评价

纳入的13篇文献中,12篇为中文,1篇为英文。所有文献均提及随机,有2篇^[13,23]提及采用随机数字表法,1篇^[20]提及采用随机抽签,1篇^[19]提及采用抛硬币法,1篇^[21]提及采用SAS 9.1软件,其余文献未提及具体的随机方法。1篇文献^[11]报告了对照组有1例患者失去随访,其余文献未报告失访和退出。1篇文献^[17]提及双盲,2篇^[11,21]提及单盲,其余文献未描述分配隐藏和盲法,不清楚是否存在其他偏倚。根据

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	总病 例数	病例数		性别/例		初始出血量/(\$\bar{x}\pm s\$, mL)		疗程/d	干预措施		结局指标
		脑血疏组	对照组	男性	女性	脑血疏组	对照组		脑血疏组	对照组	
Song 等 (2018 年) ^[11]	87	44	43	54	33	16.26±10.05	17.12±9.49	21	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	①②③
王寿先等 (2014 年) ^[12]	122	64	58	72	50	14.00±2.16	15.00±3.47	28	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	②③
魏健强等 (2017 年) ^[13]	100	50	50	58	42	7.72±2.94	8.12±3.43	30	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	①②③⑤⑥
郭彦明等 (2021 年) ^[14]	60	30	30	35	25	21.75±1.93	21.49±1.57	30	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	①②⑤⑥
曹冰清等 (2017 年) ^[15]	92	48	44	54	38	16.00±3.55	17.00±2.15	28	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	⑥
朱林等 (2017 年) ^[16]	85	43	42	46	39	29.16±1.94	28.23±2.16	30	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	①②③
廖春华等 (2019 年) ^[17]	80	40	40	50	30	—	—	90	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	①④⑤
顾燕岳等 (2010 年) ^[18]	62	32	30	40	22	16.21±14.23	22.61±18.92	30	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	⑤
陈尚军等 (2016 年) ^[19]	67	35	32	38	29	38.41±2.37	39.17±1.85	30	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	②④⑤
吴晶莹 (2018 年) ^[20]	82	41	41	43	39	37.10±4.30	37.40±4.10	30	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	②⑤
郭振宇等 (2019 年) ^[21]	60	30	30	35	25	26.00±5.12	25.00±4.89	14	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	③
王俊鸽 (2022 年) ^[22]	80	40	40	45	35	—	—	10	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	⑤
宋春叶等 (2022 年) ^[23]	82	41	41	54	28	15.14±2.39	14.69±2.31	28	常规治疗+脑血疏口服液	常规治疗	①④

注:①NIHSS 评分;②脑内血肿体积;③BI 评分;④不良反应;⑤总有效率;⑥血肿周围水肿体积;“—”表示无相关数据

Note:①NIHSS score;②volume of intracerebral hematoma;③BI score;④adverse reactions;⑤total effective rate;⑥volume of perihematoma edema;“—” indicates no relevant data

Cochrane Handbook 推荐的偏倚风险评估工具对纳入研究进行方法学质量评价,结果显示纳入研究均为中低质量,见图 2。

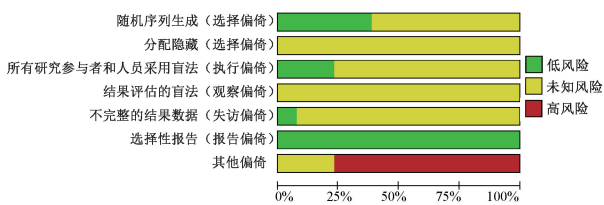


图 2 纳入文献的偏倚风险评估

Fig 2 Bias risk assessment

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率:7 项研究^[13-14,17-20,22]报告了总有效率。经过统计学分析,各研究间异质性较小 ($I^2=0\%$, $P=0.99$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示,两组患者总有效率的差异有统计学意义 ($RR=1.26$, $95\%CI=1.16\sim 1.37$, $P<0.00001$),与对照组相比,脑血疏组方案可以提高出血性脑卒中患者的总有效率,见图 3。

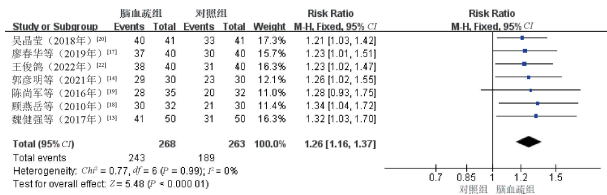


图 3 两组患者总有效率比较的 Meta 分析

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

2.4.2 脑内血肿体积:7 项研究^[11-14,16,19-20]报告了脑内血肿体积。统计学分析提示异质性明显 ($P<0.00001$, $I^2=87\%$),总体而言,脑血疏组患者脑内血肿体积缩小效果优于对照组,差异有统计学意义 ($MD=-3.13$, $95\%CI=-4.45\sim -1.81$, $P<0.00001$),见图 4。分析产生异质性的原因可能是患者颅内出血量不同所致,故以此为据进行亚组分析。(1)3 项研究^[11-13]报告患者颅内出血量 <20 mL,脑血疏组患者脑内血肿体积缩小效果优于对照组,差异有统计学意义 ($MD=-1.33$, $95\%CI=-2.04\sim -0.61$, $P=0.0003$);(2)4 项研究^[14,16,19-20]报告患者颅

内出血量为 $20\sim 40$ mL,脑血疏组患者脑内血肿体积缩小效果优于对照组,差异有统计学意义 ($MD=-4.22$, $95\%CI=-5.45\sim -3.00$, $P<0.00001$),见图 4。

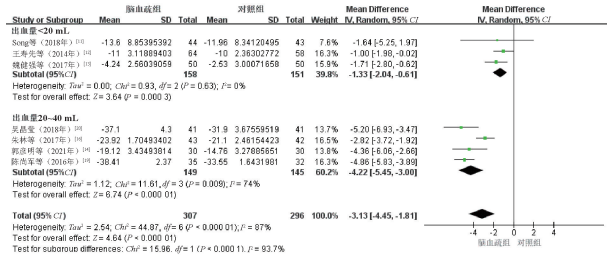


图 4 两组患者脑内血肿体积比较的 Meta 分析

Fig 4 Meta-analysis of comparison of volume of intracerebral hematoma between two groups

2.4.3 NIHSS 评分:6 项研究^[11,13-14,16-17,23]报告了 NIHSS 评分。统计学分析提示异质性明显 ($P<0.00001$, $I^2=91\%$),总体而言,脑血疏组患者的 NIHSS 评分降低程度高于对照组,差异有统计学意义 ($MD=-3.43$, $95\%CI=-5.55\sim -1.31$, $P=0.002$),见图 5。按照患者颅内出血量不同进行亚组分析。(1)3 项研究^[11,13,23]报告患者颅内出血量 <20 mL,两组患者 NIHSS 评分降低程度的差异无统计学意义 ($MD=-2.64$, $95\%CI=-6.31\sim 1.02$, $P=0.16$);(2)2 项研究^[14,16]报告患者颅内出血量为 $20\sim 40$ mL,脑血疏组患者 NIHSS 评分降低程度优于对照组,差异有统计学意义 ($MD=-5.02$, $95\%CI=-7.64\sim -2.39$, $P=0.0002$);(3)1 项研究^[17]未提及患者颅内血肿体积和脑血疏口服液联合常规治疗对脑内血肿体积的影响,由于无法合并效应量,故只进行描述性分析,结果显示,治疗后脑血疏组患者 NIHSS 评分降低 (9.61±4.81) 分,对照组降低 (7.08±4.82) 分,两组的差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 5。

2.4.4 BI 评分:5 项研究^[11-13,16,21]报告了 BI 评分,统计学分析提示异质性明显 ($P<0.00001$, $I^2=91\%$),总体而言,两组患者 BI 评分升高程度的差异有统计学意义 ($MD=4.98$, $95\%CI=1.18\sim 8.78$, $P=0.01$),见图 6。按照患者颅内出血量不同进行亚组分析。(1)3 项研究^[11-13]报告患者颅内出血量 <20 mL,两组患者 BI 评分升高程度的差异无统计学意义 ($MD=4.29$, $95\%CI=-1.89\sim 10.47$, $P=0.17$);(2)2 项研究^[16,21]报告患者颅内出血

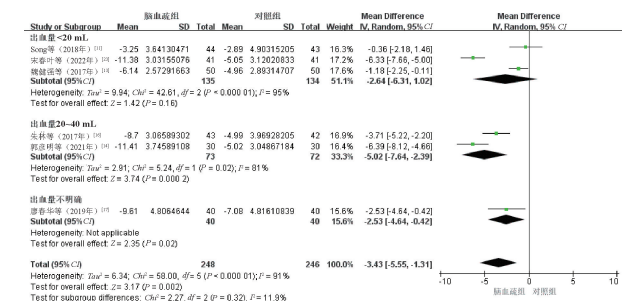


图5 两组患者NIHSS比较的Meta分析

Fig 5 Meta-analysis of comparison of NIHSS score between two groups

量为20~40 mL,两组患者BI评分升高程度的差异无统计学意义($MD = 5.64, 95\% CI = -1.33 \sim 12.60, P = 0.11$),见图6。

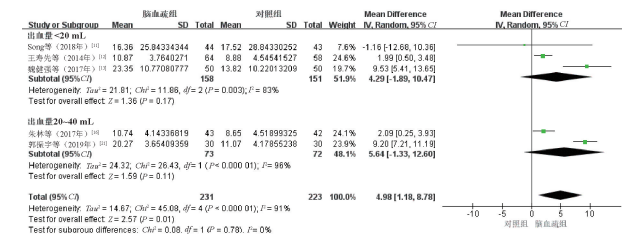


图6 两组患者BI评分比较的Meta分析

Fig 6 Meta-analysis of comparison of BI score between two groups

2.4.5 血肿周围水肿体积:3项研究^[13-15]报告了血肿周围水肿体积。经过统计学分析,各研究间异质性明显($I^2 = 96\%, P < 0.0001$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示,在血肿周围水肿体积缩小方面,两组患者的差异无统计学意义($MD = -1.85, 95\% CI = -4.02 \sim 0.31, P = 0.09$),见图7。

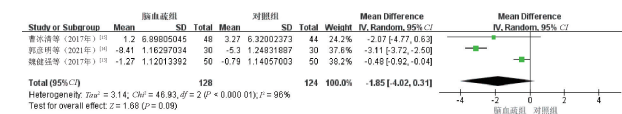


图7 两组患者颅内血肿周围水肿体积比较的Meta分析

Fig 7 Meta-analysis of volume of perihematoma edema between two groups

2.5 安全性分析

仅3篇文献报告在治疗期间出现不良反应。1篇文献^[17]报告,脑血疏组患者发生恶心1例。1篇文献^[19]报告,脑血疏组患者无明显不良反应;对照组患者发生脑水肿加重、意识障碍程度加深9例,因脑水肿加重形成脑疝而死亡1例。1篇文献^[23]报告,脑血疏组患者发生恶心呕吐1例,腹泻便秘1例,昏迷嗜睡1例;对照组患者发生恶心呕吐、腹泻便秘、皮疹过敏、昏迷嗜睡、肝肾异常各1例。

2.6 发表偏倚评估

各结局指标纳入研究数量<10篇,故未绘制倒漏斗图。

3 讨论

脑出血后可造成局部脑组织占位性破坏。脑组织发生一定程度的变性和坏死是脑出血后脑损伤的主要机制,包括凝血酶诱导的继发性脑损伤、红细胞裂解、毒性反应、氧化损伤和炎症反应等^[24]。出血性中风多见于中脏腑中的阳闭证,病情变

化迅速,临床多采取“急则其治标”的治疗原则。脑血疏口服液组方中,水蛭和黄芪为君药,水蛭具有降低血小板聚集率、抑制炎症反应、清除自由基和保护血管内皮细胞的作用^[25];黄芪提取物黄芪苷具有抑制凝血酶受体基因的表达,减轻脑出血后灶周水肿形成的作用^[26]。现代药理学研究发现,脑血疏口服液能改善脑出血大鼠神经功能缺损,通过提高CD36在血肿周围组织中的表达以促进脑出血后脑组织的血肿清除,在脑出血后缩小血肿体积^[27];促进血肿周围脑组织紧密连接蛋白1的表达,同时抑制水通道蛋白4,降低血脑屏障的通透性,减轻脑水肿,保护脑出血后脑组织^[28];通过多成分作用于多靶点,从而协同调控多种通路,从整体网络层面发挥抗脑出血作用^[29]。

出血性脑卒中患者中,出血量<30 mL者以保守内科治疗为主,30~40 mL者则需行手术清除血肿^[30]。纳入的13项研究均行保守治疗,其中有2项研究^[19-20]中患者出血量为30~40 mL但文中提及未达到手术指征。血肿吸收速度与初始出血量相关,出血量越大,吸收越慢,脑血管组织自愈力越弱^[31-32]。研究结果表明,出血量<20 mL患者的颅内血肿增大概率更小^[33]。故本研究以初始出血量20 mL为界线进行亚组分析。

本研究结果显示,常规治疗联合脑血疏口服液在减少出血性脑卒中患者颅内血肿体积、促进神经功能恢复方面均优于单纯常规治疗,具有较好的临床效果,在改善日常生活能力和减少血肿周围水肿体积方面没有明显优势。安全性方面,脑血疏组患者未出现严重不良反应。但本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的RCT研究质量不高,仅5项研究报告了具体随机方法,均未提及分配隐藏,仅3项研究提及盲法,可能存在选择性偏倚和实施偏倚。(2)安全性数据较少,脑血疏组仅2项研究报告了不良事件。(3)样本量普遍偏小,平均每组45例,可能会影响研究的外部真实性。(4)终点指标较少,脑出血是一种病死率极高的疾病,多数研究未进行长期随访,缺乏复发率、病死率等数据,脑血疏口服液的长期疗效尚待进一步研究。

综上所述,当前证据表明,脑血疏口服液联合西医常规治疗用于出血性脑卒中患者,可促进颅内血肿吸收、加快脑组织损伤修复,改善神经功能,促进日常生活能力的恢复,安全性尚可。但受纳入研究质量和数量的限制,上述结论仍需通过大样本、多中心、高质量的RCT研究证实。

参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [2] PENG S, LIU X, CAO W, et al. Global, regional, and national time trends in mortality for stroke, 1990-2019: An age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study and implications for stroke prevention[J]. Int J Cardiol, 2023, 383: 117-131.
- [3] MORAN A, GU D F, ZHAO D, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(3): 243-252.
- [4] BHATIA K, HEPBURN M, ZIU E, et al. Modern approaches to evacuating intracerebral hemorrhage[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(12): 132.
- [5] 柯伟光.早期强化降压对超急性期高血压性脑出血血肿扩大的影响[J].实用中西医结合临床,2020,20(8):50-51.

(下转第730页)