

舒血宁注射液辅助治疗脑出血疗效的Meta分析

隋东明^{1*}, 杨腾飞¹, 马超², 杨 韧^{1#}(1.中国医科大学附属盛京医院胃肠外科, 沈阳 110004; 2.中国医科大学附属第四医院神经内科, 沈阳 110004)

中图分类号 R743.34 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3805-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.22

摘要 目的:系统评价舒血宁注射液辅助治疗脑出血的临床疗效。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库网络版公开发表的舒血宁注射液辅助治疗脑出血的随机对照试验(RCT)和半随机对照试验,提取资料后采用Rev Man 5.2统计学软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计1 399例患者。Meta分析结果显示,治疗组患者治疗后的临床有效率[OR=2.22, 95%CI(1.69, 2.91), $P<0.01$]、治疗14 d后的脑血肿体积[WMD=-7.18, 95%CI(-11.44, -2.91), $P<0.01$]都优于对照组患者,两组比较差异有统计学意义;但两组患者治疗14 d后的脑水肿体积比较差异无统计学意义[WMD=-2.64, 95%CI(-6.03, 0.75), $P=0.13$]。结论:舒血宁注射液辅助治疗脑出血疗效较好,并且可以显著缩小脑血肿体积。

关键词 舒血宁注射液; 脑出血; Meta分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy of Shuxuening Injection in the Treatment of Cerebral Hemorrhage

SUI Dong-ming¹, YANG Teng-fei¹, MA Chao², YANG Ren¹(1.Dept. of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2.Dept. of Neurology, The Affiliated Forth Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy of Shuxuening injection in the treatment of cerebral hemorrhage systematically. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP and CBM online version, RCTs (QRCT) about therapeutic efficacy of Shuxuening injection in the treatment of cerebral hemorrhage were collected. Meta-analysis of included trials was performed using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 9 studies were included, involving 1 399 patients. Meta-analysis showed that the improvement of clinical symptoms [OR=2.22, 95%CI(1.69, 2.91), $P<0.01$] and the change of hematoma volume in treatment group [WMD=-7.18, 95%CI(-11.44, -2.91), $P<0.01$] were better than the control group after 14 d treatment; there was statistical significance. There was no statistical significance in the change of edema volume in both groups 14 d after treatment [WMD=-2.64, 95%CI(-6.03, 0.75), $P=0.13$]. CONCLUSIONS: Shuxuening injection is effective in the treatment of cerebral hemorrhage, and can significantly improve the clinical symptoms and hematoma volume.

KEY WORDS Shuxuening injection; Cerebral hemorrhage; Meta-analysis

脑出血是指原发性非外伤性脑实质内出血,该病致残率和病死率居所有卒中类型的首位,是神经科常见急症之一。使用何种药物进行血肿的吸收、清除并恢复患者肢体的神经功能,是临床治疗该病时经常遇到的问题。近年来有研究报道在常规治疗基础上加用舒血宁注射液治疗脑出血取得了较好的疗效,但各个试验的纳入例数不多,证据汇总情况尚不清楚。因此,笔者参照Cochrane协作网提供的方法,对国内所有关于舒血宁注射液辅助治疗脑出血的随机对照试验(RCT)进行系统评价,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT和半随机对照试验,无论是否采用盲法。

1.1.2 观察对象 纳入符合1995年或1996年全国脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准的患者。发病时间在72 h以

* 副主任医师。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail: cmu060810@163.com

通信作者:副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:胃肠道间质瘤。E-mail: yangr@sj-hospital.org

内,年龄、性别、种族及疾病严重程度不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规治疗(止血、控制血压、甘露醇降颅内压、维持水电解质酸碱平衡);治疗组在患者病情稳定后,于发病第5天在常规治疗基础上加用舒血宁注射液10 ml加入生理盐水250 ml中静脉滴注, qd, 连续14 d。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为①临床有效率,次要结局指标为②治疗14 d后的脑血肿体积、③治疗14 d后的脑水肿体积。疗效判定标准,基本痊愈:神经功能缺损评分减少91%~100%,病残程度为0级;显著进步:神经功能缺损评分减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步:神经功能缺损评分减少18%~45%;无变化:神经功能缺损评分减少18%以下;恶化:神经功能缺损评分增加18%以上,包括死亡。有效率=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。脑血肿体积=脑血肿最大层面长(cm)×宽(cm)×层面数× $\pi/6$;脑水肿体积=脑水肿和血肿的最大层面长(cm)×宽(cm)×层面数× $\pi/6$ -脑血肿最大层面长(cm)×宽(cm)×层面数× $\pi/6$ 。

1.2 排除标准

(1)治疗组或对照组样本量小于30例的研究;(2)综述、病

例报告等文献;(3)未设立对照组的研究。

1.3 检索策略

以“舒血宁”“脑出血”为检索词,查阅中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库网络版 2000—2013 年公开发表的关于舒血宁注射液辅助治疗脑出血的文献。

1.4 纳入研究质量评价方法

借鉴 CONSORT 声明^[1]和参照 Jadad^[2]记分方法,分析每篇文献的以下 7 项内容:(1)是否描述目标样本量的确定;(2)是否随机化分组;(3)是否描述随机序列的产生;(4)是否描述随机化隐藏;(5)是否采用盲法;(6)是否采用双盲;(7)是否描述失访,且失访或退出试验比例 < 10%。每一项若为“是”则记 1 分,“否”则记 0 分。总分为 0~2 分者为低质量研究,3~4 分者为中等质量研究,5~7 分者为高质量研究。质量评价由两位研究者独立进行,若遇分歧,讨论或咨询第三方的意见达成一致。

1.5 资料提取

资料先由两位研究者分别进行提取,再交叉核对。对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或由第三方协助解决。提取的内容包括:(1)论文发表的情况,如第一作者的姓名、论文发表的刊物及年代、研究对象的来源;(2)试验设计方法;(3)研究对象的一般特点,如研究例数、年龄、性别、诊断结果;(4)疗效判定标准;(5)治疗组和对照组人数。

1.6 统计学方法

采用 Meta 分析专用的 Rev Man 5.2 统计学软件进行数据整理和分析,分别计算各研究的比值比(OR)或加权均数差(WMD)及其 95% 可信区间(CI)。采用 χ^2 检验和 P 值分析各研究间的异质性,并用 I^2 来评价异质性的程度。如果各研究间

无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50%$),采用固定效应模型分析;如果各研究间存在统计学异质性($P \leq 0.10, I^2 \geq 50%$),分析异质性产生的原因。若未找出临床和方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释研究结果;如果存在临床或方法学异质性,则采用亚组分析或敏感性分析。对潜在的发表偏倚采用倒漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 89 篇中文文献,排除重复文献 65 篇,阅读摘要排除不相关者 12 篇,进一步阅读全文按照纳入与排除标准排除 3 篇,最终纳入 9 项研究,合计 1 399 例患者^[3-11]。入选文献均为中文,发表时间为 2000—2012 年。文献筛选过程详见图 1。纳入研究基本信息详见表 1。

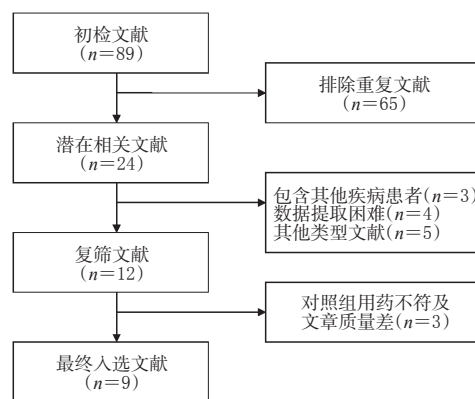


图 1 文献筛选过程

Fig 1 Literature screening process

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

| 第一作者 | 发表年份 | 年龄,岁 | | 例数(男性/女性) | | 干预措施 | | 结局指标 |
|---------------------|------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|------|------|
| | | 治疗组 | 对照组 | 治疗组 | 对照组 | 治疗组 | 对照组 | |
| 刘 泰 ^[3] | 2009 | 62.15 ± 7.21 | 63.03 ± 8.16 | 32 (18/14) | 40(25/15) | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ①② |
| 田雅春 ^[4] | 2010 | 52.1 ± 7.8 | 55.0 ± 13.3 | 134 (88/46) | 126(92/34) | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ① |
| 兰心强 ^[5] | 2010 | | | 32 | 32 | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ② |
| 武晓兰 ^[6] | 2012 | 60.3 ± 8.4 | 61.0 ± 8.9 | 62(37/25) | 62(35/27) | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ①②③ |
| 刘 钦 ^[7] | 2007 | 51.0 ± 3.6 | 52.0 ± 4.1 | 27(19/8) | 29(21/8) | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ②③ |
| 王丽欣 ^[8] | 2010 | 55 ± 15 | 56 ± 12 | 80(42/38) | 80(40/40) | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ① |
| 孙 莹 ^[9] | 2006 | | | 267 | 176 | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ① |
| 董玉香 ^[10] | 2012 | | | 56 | 56 | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ② |
| 白丽华 ^[11] | 2012 | 63.70 ± 7.38 | 62.90 ± 8.56 | 54(29/25) | 54(28/26) | 常规治疗+舒血宁注射液 | 常规治疗 | ① |

2.2 纳入研究质量评价

纳入的 9 项研究均描述采用“随机分组”,其中 1 项^[1]提到随机数字表法分组,其余均未描述产生随机的具体方法,也无随机方案是否隐藏等信息。有 6 项研究进行了组间均衡性比较,并作了统计学分析($P > 0.05$)^[3,7-11],其余研究只简单地罗列一些数据(如平均年龄、性别分布、平均病程等),而未进行组间均衡性的统计分析。所有研究均未对是否采用盲法及有无退出或失访病例进行文字描述。纳入研究质量评价详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床有效率 6 项研究报道了患者临床有效率^[3-4,6,8-9,11],各研究间无统计学异质性($P = 0.23, I^2 = 28%$),采用固定效应模型进行分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[OR = 2.22, 95% CI (1.69, 2.91), $P < 0.01$],表明

表 2 纳入研究质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

| 第一作者及发表年份 | 样本估计量 | 随机化分组 | 随机序列产生 | 分配隐藏 | 盲法 | 双盲 | 随访 | 总分 |
|---------------------------|-------|-------|--------|------|----|----|----|----|
| 刘 泰(2009) ^[3] | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 田雅春(2010) ^[4] | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 兰心强(2010) ^[5] | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 武晓兰(2012) ^[6] | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 刘 钦(2007) ^[7] | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 王丽欣(2010) ^[8] | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 孙 莹(2006) ^[9] | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 董玉香(2012) ^[10] | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 白丽华(2012) ^[11] | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

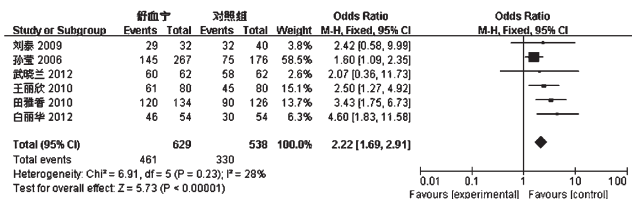


图2 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of clinical efficacies in 2 groups

治疗组的临床有效率显著高于对照组。

2.3.2 治疗14 d后的脑血肿体积 5项研究报道了患者治疗14 d后的脑血肿体积^[3,5-7,10],各研究间有统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 = 90%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD = -7.18, 95% CI (-11.44, -2.91), $P < 0.01$],提示治疗14 d后治疗组脑血肿体积显著小于对照组。

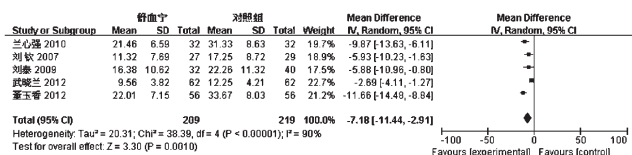


图3 两组患者治疗14 d后的脑血肿体积的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of hematoma volume in 2 groups after 14 days treatment

2.3.3 治疗14 d后的脑水肿体积 2项研究报道了患者治疗14 d后的脑水肿体积^[6-7],各研究间有统计学异质性($P = 0.13$, $I^2 = 56%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[WMD = -2.64, 95% CI (-6.03, 0.75), $P = 0.13$],提示治疗14 d后两组脑水肿体积无显著性差异。

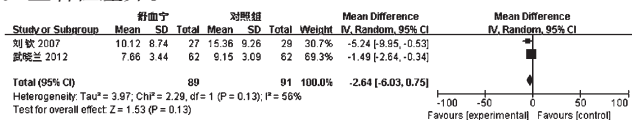


图4 两组患者治疗14 d后的脑水肿体积的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of changes of edema volume in 2 groups after 14 days treatment

2.4 发表偏倚

以临床有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图5。由图5可知,数据分布左右不对称且不呈倒漏斗形,提示存在发表偏倚的可能性较大。这可能与阴性结果的文献不易发表、纳入文献研究方法质量较低有关。

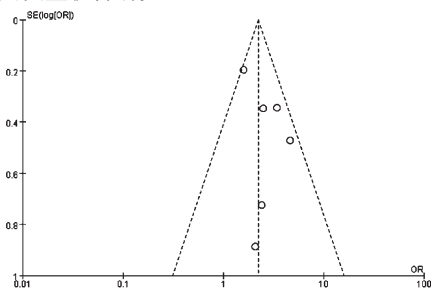


图5 临床有效率的倒漏斗图

Fig 5 Invert funnel plot of clinical efficacies

2.5 不良反应

纳入研究中有6项未报道是否出现了不良反应,2项报道

无不良反应发生,1项研究报道两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示舒血宁注射液辅助治疗脑出血的安全性较好^[11]。

3 讨论

脑出血后形成的局部血肿对周围组织造成压迫,在血肿周围形成缺血水肿区,造成脑组织缺血、缺氧等病理改变。缺血区内由于血流的减少,葡萄糖无氧酵解,造成局部酸中毒,氧自由基产生增多,致使脑水肿加重^[12]。舒血宁注射液是银杏叶提取物,主要药用成分为黄酮类和萜内酯类化合物,研究表明其具有扩张血管、改善微循环及细胞代谢、降低血管阻力及毛细血管通透性、增加脑血流量、清除氧自由基的作用^[6],能很好地改善缺血区内的血流供应。

本研究以临床有效率、治疗14 d后的脑血肿体积和脑水肿体积为评价指标进行Meta分析,结果表明舒血宁注射液辅助治疗脑出血的临床疗效显著优于对照组。但是,本文的疗效判定标准仅为“有效治疗”,并未区分“基本痊愈、显著进步、进步”的差别,存在一定偏倚,今后需纳入更高质量文献,对不同疗效指标进行进一步分析。关于脑血肿和脑水肿体积,本研究的判定标准为治疗14 d后的脑血肿和脑水肿体积情况,并未交待治疗前、后具体差值,无法对变化差值进行分析。但是,由于治疗前的脑血肿和脑水肿体积较大,且两组比较差异无统计学意义,故比较治疗14 d后的脑血肿和脑水肿体积仍有一定临床意义。本文分析结果表明,临床上可选用舒血宁注射液联合常规治疗方案治疗脑出血。

由于本文研究的是中药舒血宁注射液,纳入文献全为中文,故存在一定的语言偏倚。此外,期刊一般不发表阴性结果的文章,造成一些阴性结果无法统计,所以本研究可能存在发表偏倚。由于Meta分析结论的客观性来自高质量的RCT,所以根据现有的研究很难得出完全客观的结论,必须在更多的高质量RCT补充后,进一步进行Meta分析,才能弥补以上的不足,得出更为科学、可靠的结论。

参考文献

- [1] Moher D, Schulz KF, Altman D. CONSORT Group (consolidated standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials[J]. *JAMA*, 2001, 285(15):1987.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carro UD. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1.
- [3] 刘泰,刘永辉.西医常规加舒血宁注射液治疗高血压脑出血32例[J]. *陕西中医*, 2009, 30(2):669.
- [4] 田雅春,田亚香.舒血宁治疗脑出血260例临床分析[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(21):155.
- [5] 兰心强,金林,张冬子,等.舒血宁注射液对高血压性脑出血血肿吸收速度的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(1):23.
- [6] 武晓兰.舒血宁治疗高血压性脑出血的疗效评价[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(25):285.
- [7] 刘钦.舒血宁注射液治疗高血压脑出血恢复期疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10(5):101.
- [8] 王丽欣,王长军.舒血宁注射液治疗高血压性脑出血的疗

无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响的系统评价

魏晓晨*, 朱立勤#, 王春革(天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号 R96;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3808-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.23

摘要 目的: 系统评价无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响。方法: 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库, 收集评价无激素免疫抑制方案对肝移植患者术后常见并发症的影响的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后, 采用 Rev Man 5.1 统计学软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 15 项 RCT, 合计 1 914 例患者。Meta 分析结果显示, 与含激素免疫抑制方案比较, 用白细胞介素 2 受体单克隆抗体(巴利昔单抗、达利珠单抗)或抗胸腺细胞球蛋白代替激素的免疫抑制方案能有效降低肝移植患者术后的总感染率[RR=0.81, 95%CI(0.68, 0.97), $P=0.02$], 且不会增加患者术后急性排斥反应的发生率; 不加用激素的免疫抑制方案在肝移植患者术后总感染率方面差异无统计学意义, 但会增加患者术后急性排斥反应的发生率[RR=1.62, 95%CI(1.19, 2.22), $P<0.01$]; 无激素免疫抑制方案能有效降低肝移植患者术后糖尿病发生率[RR=0.48, 95%CI(0.37, 0.62), $P<0.01$]; 无激素免疫抑制方案能有效降低肝移植患者术后高血压发生率[RR=0.82, 95%CI(0.71, 0.95), $P<0.01$]。结论: 建议临床肝移植患者术后应用的免疫抑制方案为他克莫司/环孢素 A (+吗替麦考酚酯)+白细胞介素 2 受体单克隆抗体/抗胸腺细胞球蛋白。

关键词 肝移植; 激素; 并发症; Meta 分析

Systematic Review of the Effects of Hormone-free Immunosuppression Regimen on Common Complications in Liver Transplant Recipients

WEI Xiao-chen, ZHU Li-qin, WANG Chun-ge(Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of hormone-free immunosuppression (IS) regimen on common complications in liver transplant recipients. METHODS: Related literatures were retrieved from PubMed, EMbase, Cochrane library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about the effect of hormone-free IS regimen on common complications in liver transplant recipients were collected and evaluated. Statistical analysis was performed with Rev Man 5.1 software after quality evaluation and information extraction were used to the test publication bias. RESULTS: 15 RCTs were included, involving 1 914 patients. Results of Meta-analyses showed: compared with hormone IS regimen, IS regimen in which hormones were replaced by IL-2 receptor antibody or antithymocyte globulin could decrease total infection rate [RR=0.81, 95% CI(0.68, 0.97), $P=0.02$]; while the incidence of postoperative acute rejections had no increase; there was no statistical significance in postoperative total infection rate of liver transplant recipients in hormone-free IS regimen in which hormone were not replaced by another IS agent; while the incidence of postoperative acute rejections was increased [RR=1.62, 95% CI(1.19, 2.22), $P<0.01$]. hormone-free IS regimen could effectively decrease the incidence of postoperative transplant diabetes mellitus (PTDM) [RR=0.48, 95% CI(0.37, 0.62), $P<0.01$]. hormone-free IS regimen could effectively decrease the incidence of hypertension [RR=0.82, 95% CI(0.71, 0.95), $P<0.01$]. CONCLUSIONS: Suggested IS regimen include Tac/CsA (+MMF)+IL-2 receptor antibody/ATG.

KEY WORDS Liver transplantation; Hormone; Complication; Meta-analysis

肝移植已成为治疗终末期肝病和急性肝功能衰竭最有效的方法, 而术后并发症的防治是手术成败的关键, 也是影响患者远期存活率和生存质量的重要原因之一。一直以来, 激素作为免疫抑制剂使用是不可或缺的, 常作为三联或四联免疫

抑制方案的一部分, 在临床得到广泛应用。感染和代谢性疾病是肝移植术后常见的并发症, 且与激素的使用有一定的关系^[1]。有研究表明, 在肝移植术后不使用激素是可行而有益的, 能减少感染和代谢性疾病的发生^[2]。但是, 由于同类研究

效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(25): 124.
[9] 孙莹. 银杏叶制剂(舒血宁)治疗脑出血的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2006: 1.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626391。
E-mail: onlyxiao23@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626417。E-mail: zllq0713@yahoo.com.cn

[10] 董玉香. 舒血宁注射液对高血压性脑出血血肿吸收速度的影响[J]. 医学临床研究, 2012, 29(11): 2 212.
[11] 白丽华, 王小强. 舒血宁注射液治疗高血压脑出血的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(26): 292.
[12] 吴国平. 舒血宁注射液治疗原发性脑出血的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(4): 200.

(收稿日期: 2013-04-24 修回日期: 2013-06-18)