

安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期疗效的Meta分析^Δ

侯敏*,王显凤,陈剑鸿[#](第三军医大学第三附属医院药剂科,重庆 400042)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5104-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.20

摘要 目的:系统评价安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed和Cochrane图书馆,收集安宫牛黄丸联合西医常规治疗(试验组)对比单纯西医常规治疗(对照组)用于缺血性中风急性期的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(qRCT),提取资料并采用Cochrane偏倚风险评估工具进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT、3项qRCT,合计620例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组[OR=4.28,95%CI(2.62,6.98), $P<0.001$],美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分显著低于对照组[SMD=-0.75,95%CI(-0.95,-0.56), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期疗效较好,可以显著改善患者的神经功能缺损程度。

关键词 安宫牛黄丸;缺血性中风急性期;Meta分析;疗效

Efficacy of Angong Niu Huang Pill in the Adjuvant Treatment of Ischemic Stroke in Acute Phase: A Meta-analysis

HOU Min, WANG Xianfeng, CHEN Jianhong (Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the clinical efficacy of Angong niu Huang pill in the adjuvant treatment of ischemic stroke in acute phase, and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from CJFD, VIP, Wanfang Database, PubMed and the Cochrane Library, randomized controlled trails (RCT) or quasi-random control trials (qRCT) about Angong niu Huang pill combined with Western medicine (test group) versus Western medicine alone (control group) in the treatment of ischemic stroke in acute phase were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane risk of bias tool. RESULTS: Totally 6 RCT and 3 qRCT were included, involving 620 patients. Results of Meta-analysis showed, the effective rate in test group was significantly higher than control group [OR=4.28, 95% CI (2.62, 6.98), $P<0.001$], NIHSS score was significantly lower than control group [SMD=-0.75, 95% CI (-0.95, -0.56), $P<0.001$], with statistical significances. CONCLUSIONS: Angong niu Huang pill shows good efficacy in the adjuvant treatment of ischemic stroke in acute phase, it can significantly improve the NIHSS degree.

KEYWORDS Angong niu Huang pill; Ischemic stroke in acute phase; Meta-analysis; Efficacy

中风,西医又称“脑卒中”,是一种由脑部血液供应障碍引起的急性脑血管疾病,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点。中风主要分为出血性中风和缺血性中风两类,其中缺血性中风最为常见,占中风患者总数的75%~85%^[1],严重影响患者的生活质量,增加家庭负担。治疗中风,西医目前主要采用溶栓、抗凝及营养脑细胞等方式^[2],疗效较好,但仍存在治疗时间窗窄、药物副作用较大等局限性。中医主要以改善脑血管循环、综合调理、多环节综合治疗等方式^[3]治疗中风,凸显了独特优势,一定程度上也弥补了西医的部分缺陷。中风发病机制及临床表现复杂,单一的治疗方法难以达到最佳的治疗效果,中西医综合疗法已越来越受到临床的重视。

安宫牛黄丸配方源自清代吴鞠通撰写的《温病条辨》,由牛黄、犀角、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰

片等组成,具有清热解毒、豁痰开窍的功效,主治热邪内陷、传入心包引起的高烧不退、烦躁不安、神昏谵语、浊痰壅盛以及小儿惊风等证^[4]。该药临床上主要用于治疗痰热内闭型的脑中风、脑血管意外所致昏迷、颅脑损伤、缺氧缺血性脑病、高血压脑出血、病毒性脑炎等疾病。研究报道,安宫牛黄丸对缺血性中风急性期的病理生理过程具有显著改善作用,但相关临床疗效的系统评价尚未见报道。基于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期的临床疗效,以期为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(qRCT),无论是否使用盲法均纳入研究。研究国家和地区不限,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床诊断并经CT或MRI确认的缺血性中风、脑梗死、脑血栓急性期患者。所有患者均符合中医和/或西医的相关诊断标准。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均参照2010年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[2]中推荐的常规治疗方法对血糖、血压、卒中

^Δ 基金项目:重庆市科学与前沿技术研究重点项目(No.cstc2015jcyjBX0018)

* 硕士。研究方向:中药药理与新药研发。电话:023-68757096。E-mail:houlm117@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:抗感染与化疗的分子与临床药理及新药研发。E-mail:chenjh-110@263.net

危险因素等进行控制,并根据病情给予脑保护剂、改善微循环等对症支持治疗。在此基础上,试验组患者加用安宫牛黄丸,剂量不限,用药时间 ≥ 3 d。

1.1.4 结局指标和疗效判定标准 ①有效率;②美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。参照全国第4届脑血管病学术会议制定的“卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准”^[6]评价疗效。基本痊愈:神经功能缺损评分减少为91%~100%,病残程度0级;显著进步:神经功能缺损评分减少为46%~90%;进步:神经功能缺损评分减少为18%~45%;无变化:神经功能缺损评分减少或增加小于17%及以下;恶化:神经功能缺损评分增加18%及以上;死亡。有效率=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①除西医常规疗法外,联合使用其他对疗效有影响的药物的研究;②分组不明确,不设立对照组的研究;③外伤、脑动脉炎、颅内血管畸形等所致的脑血管疾病者。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库、PubMed和Cochrane图书馆,中文检索式:“安宫牛黄丸”AND“缺血性中风”OR“缺血性卒中”OR“脑梗塞”OR“脑栓塞”OR“脑梗死”;英文检索式:“An-Gong-Niu-Huang-Wan”AND“ischemic stroke”OR“ischemic apoplexy”OR“cerebral infarction”。检索时限为各数据库建库起至2016年5月1日。

1.3 资料提取与质量评价

由两位评价者独立筛选文献,根据纳入与排除标准,通过阅读文题和摘要对检索结果进行初步筛选,交叉核对,如遇分歧则进行讨论并请第三方裁定。提取的资料包括第一作者、发表年份、样本量、设计方法、干预措施、干预时间及结局指标

等。文献的质量评价由两位评价者独立完成,出现分歧时则由第三方协助裁定。采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价^[6],评价内容包括以下6个条目——1)随机分配方案:详细描述产生随机分配序列的方法;2)分配方案隐藏:详细描述隐藏随机分配序列的方法;3)盲法:描述对受试者或试验人员实施盲法的方法;4)结果数据的完整性:报告每个主要结局指标的数据完整性,包括失访和退出的数据;5)选择性报告研究结果:描述选择性报告结果的可能性;6)其他偏倚来源:除以上5点外,是否存在其他引起偏倚的因素。每个条目分为“高风险”“低风险”“不确定”3个偏倚风险等级。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行数据统计分析。二分类变量数据(有效率)采用比值比(OR)为效应分析统计量;连续性变量数据(NIHSS评分)采用标准化均数差(SMD)为效应分析统计量,两者区间估计均采用95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型合并效应量分析;反之,则采用随机效应模型合并效应量分析。同时,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

Cochrane图书馆和PubMed未检索到相关文献。中文数据库共检索到相关文献146篇,通过阅读文题、摘要,排除110篇;进一步阅读剩下36篇文献全文,按照纳入与排除标准,最终纳入9篇(项)研究,其中6项RCT、3项qRCT,合计620例患者^[7-15]。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	研究类型	干预措施		疗程,d	结局指标
			试验组	对照组		
陶永琛(2012) ^[7]	30/30	RCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服或鼻饲	西医常规治疗	5	有效率
张新慧(2012) ^[8]	30/30	RCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服	西医常规治疗	5	有效率、NIHSS评分
王建峰(2011) ^[9]	30/30	RCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服或鼻饲	西医常规治疗	3	有效率
沈宁(2014) ^[10]	40/40	RCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服	西医常规治疗	7	有效率、NIHSS评分
肖雪(2012) ^[11]	30/30	RCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服	西医常规治疗	3~5	有效率、NIHSS评分
张红新(2015) ^[12]	30/30	RCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服	西医常规治疗	42	有效率、NIHSS评分
柴平(2015) ^[13]	37/37	qRCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服	西医常规治疗	7	有效率、NIHSS评分
龙燮(2014) ^[14]	35/35	qRCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服或鼻饲	西医常规治疗	14	有效率、NIHSS评分
胡家君(2013) ^[15]	50/46	qRCT	西医常规治疗+安宫牛黄丸1粒,qd,口服	西医常规治疗	14	有效率、NIHSS评分

2项研究按照随机数字表分组,属于低偏倚风险^[7-8];4项研究提及随机分组但未介绍使用的方法以及实施过程,不能判断随机方法正确与否,属于不清楚偏倚风险^[9-12];3项研究分别按照入院顺序、治疗方案及平均法分组,为“假随机”,属于高偏倚风险^[13-15]。所有研究均无退出或失访,数据完整,且均在试验前制定了研究方案,测量指标报道详细,属于低偏倚风险。9项研究均未报道是否实施分配隐藏、是否实施盲法、是否存在其他潜在的偏倚,属于不清楚偏倚风险。纳入研究方法学质量评价结果见图1、图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 9项研究报道了有效率^[7-15],各研究间无统计学异质性($P=0.64, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=4.28, 95%CI(2.62, 6.98), $P<0.001$]。

2.3.2 NIHSS评分 6项研究报道了NIHSS评分^[8,10,12-15],各研

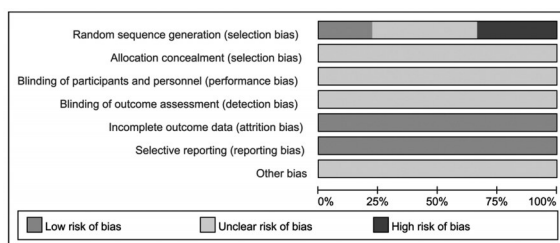


图1 偏倚风险条形图

Fig 1 Bar bias risk proportion

究间无统计学异质性($P=0.42, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者NIHSS评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.75, 95%CI(-0.95, -0.56), $P<0.001$]。

2.4 不良反应

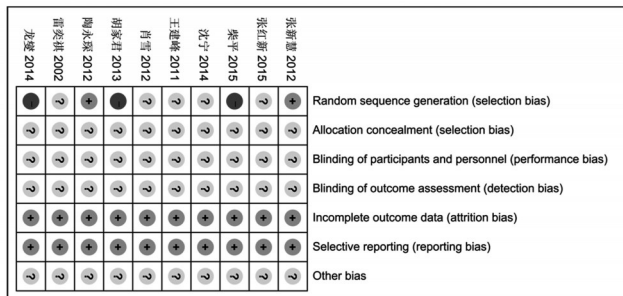


图2 偏倚风险总图

Fig 2 Summary bias of included studies

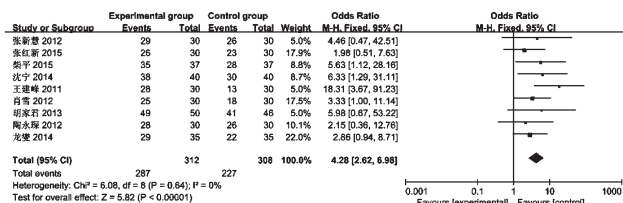


图3 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

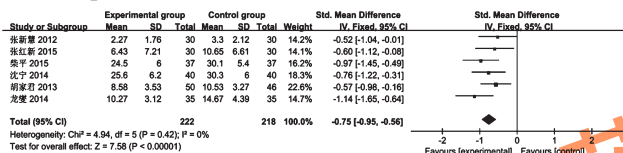


图4 两组患者NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS scores in 2 groups

纳入的9项研究中, 试验组4例患者出现了消化不良反应, 停药后消失^[10, 13-14]; 1例患者出现皮肤过敏, 积极对症处理后耐受良好^[16]。2项研究对患者血尿便常规、肝肾功能、心电图等进行了检查和监测, 结果发现均在正常范围内, 未出现与药物治疗相关的异常变化^[7-8]。4项研究未提及治疗过程中是否出现不良反应^[11, 12, 15]。提示安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期不会增加不良反应的发生, 安全性较好。但由于数据样本少, 未进行系统评价, 此结论需谨慎对待。

2.5 发表偏倚分析

以有效率和NIHSS评分为指标分别绘制倒漏斗图, 详见图5、图6。由图5、图6可知, 各研究散点分布对称均匀, 表明纳入的研究无明显的发表偏倚。

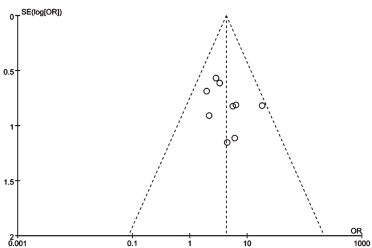


图5 有效率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of effective rates

3 讨论

中医学认为, 中风的病理机制主要与风、火、痰、虚、气、血有关, 脏腑功能失调, 或气血素虚, 加之劳倦内伤、忧思恼怒等致使痰热内蕴, 血随气逆, 而致中风^[12]。西医治疗中风主要以改善脑血液循环、保护脑神经为主, 采用溶栓、抗凝、降纤、扩容等

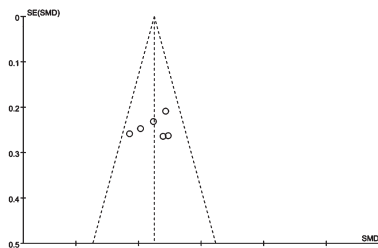


图6 NIHSS评分的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of NIHSS scores

方法, 效果较好。现代药理研究显示, 安宫牛黄丸具有抗炎、改善脑循环、提高脑血管对缺血缺氧的耐受性、保护脑细胞并减轻其损伤及损伤后所引起的脑水肿等作用^[16]。前期临床研究发现, 安宫牛黄丸对缺血性和出血性中风患者皆有一定的治疗效果^[7-15, 17]。马丽虹等^[17]以总有效率为统计指标, 对安宫牛黄丸辅助治疗出血性中风的疗效和安全性进行了系统评价, 结果发现安宫牛黄丸辅助治疗出血性中风疗效和安全性均较好。对于安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风疗效的系统评价, 目前尚未见报道。因此, 本研究通过分析有效率和NIHSS评分两个指标, 采用Cochrane系统评价员手册推荐的Meta分析方法系统评价了安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期的疗效。结果表明, 安宫牛黄丸辅助西医常规治疗用于缺血性中风急性期的疗效优于单纯西医常规治疗, 可以显著改善患者神经功能缺损程度。

从研究指标上看, 纳入的9项研究中, 除了有效率和NIHSS评分, 还有2项研究记录了患者的日常生活能力指数^[8, 11], 1项研究记录了改良Rankin量表评分^[9], 1项研究记录了患者的住院天数和退热时间^[11], 但由于样本量少且数据表现形式不一致, 故未作相关的Meta分析, 以至于本次系统评价指标较单一, 说服力不够强。建议今后的相关临床试验增加更多能够系统、全面地反映疾病治疗效果的观察指标, 如简化的Fugl-Meyer运动功能评分(FMA)等, 以保证结果的可靠性。

本文对纳入研究进行了严格的质量评价, 结果显示存在不同程度的设计缺陷: (1) 随机分组方法不够明确, 仅有2项研究采用了随机数字表法分组, 其余3项研究按照入院顺序、治疗方案及平均分组, 4项研究未描述随机设计的具体方案; (2) 所有研究均未提及分配隐藏; (3) 所有研究均未提及盲法, 无法判定实施情况。虽然本研究存在发表文献质量不高的局限性, 会对Meta分析结果造成不同程度的影响, 但所得结论对临床仍然具有一定的参考价值。期待今后开展更多设计合理、执行严格、多中心、大样本的试验研究, 以进一步验证安宫牛黄丸辅助治疗缺血性中风急性期的疗效和安全性。

综上所述, 在西医常规治疗的基础上加用安宫牛黄丸治疗缺血性中风急性期疗效较好, 可以显著改善患者的神经功能缺损程度。

参考文献

- [1] 孟文婷, 李东翔, 佟玲. 缺血性脑卒中的治疗研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10): 1114.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 146.
- [3] 陈海峰, 胡跃强, 甘业贤, 等. 中医综合疗法治疗急性缺血性中风临床疗效的Meta分析[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(8): 181.
- [4] 邓玲玲, 田莉, 王洪才. 传统名方安宫牛黄丸的现代研究概况[J]. 中国药房, 2010, 21(31): 2964.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者神经功能缺

百乐眠胶囊治疗睡眠障碍疗效与安全性的系统评价

赵欢^{1*}, 杨东东^{1#}, 宁金丽², 李娅迪²(1.成都中医药大学附属医院神经内科, 成都 610072; 2.成都中医药大学临床医学院, 成都 610072)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5107-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.21

摘要 目的:系统评价百乐眠胶囊治疗睡眠障碍的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,收集单独或联合使用百乐眠胶囊(试验组)对比其他药物(对照组)治疗睡眠障碍的随机对照试验(RCT),提取纳入研究的特征信息并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,合计1288例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=3.45,95%CI(2.52,4.71), $P<0.001$]显著高于对照组,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分[MD=-1.92,95%CI(-2.41,-1.44), $P<0.001$]和不良反应发生率[OR=0.16,95%CI(0.08,0.33), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:百乐眠胶囊治疗睡眠障碍疗效较好,可以显著降低患者PSQI评分,安全性亦较好。

关键词 睡眠障碍;百乐眠胶囊;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Bailemian Capsule in the Treatment of Sleep Disorder: A Systematic Review

ZHAO Huan¹, YANG Dongdong¹, NING Jinli², LI Yadi²(1.Dept. of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China; 2.School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Bailemian capsule in the treatment of sleep disorder, and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from CBM, CJFD, Wanfang Database and VIP Database, clinical trials about alone or combined with Bailemian capsule (test group) versus other medicines (control group) in the treatment of sleep disorder were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation using cochrane system evaluation manual 5.1.0. RESULTS: Totally 15 RCTs were included, involving 1288 patients. Results of Meta-analysis showed, the total effective rate [OR=3.45,95%CI(2.52,4.71), $P<0.001$] in test group was significantly higher than control group, pittsburgh sleep quality index (PSQI) score [MD=-1.92,95%CI(-2.41,-1.44), $P<0.001$] and the incidence of adverse reactions[OR=0.16,95%CI(0.08,0.33), $P<0.001$] were significantly lower than control group, with statistical significances. CONCLUSIONS: Bailemian capsule shows good efficacy in the treatment of sleep disorder, it can significantly improve PSQI score with good safety, and does not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Sleep disorder; Bailemian capsule; Efficacy; Safety; Meta-analysis

- 损程度评分标准[J].中国实用内科杂志,1997,17(5):313.
- [6] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343(2):5928.
- [7] 陶永琛.基于医患评价安宫牛黄丸治疗缺血性中风急性期痰热证临床研究[D].郑州:河南中医学院,2012.
- [8] 张新慧.病证结合评价安宫牛黄丸治疗缺血性中风急性期痰热证临床观察[D].郑州:河南中医学院,2012.
- [9] 王建峰.安宫牛黄丸治疗大面积脑梗死合并高热30例[J].陕西中医,2011,32(3):290.
- [10] 沈宁.安宫牛黄丸治疗缺血性中风病急性期痰热证的疗效分析[J].当代医学,2014,20(19):79.
- [11] 肖雪.安宫牛黄丸治疗缺血性中风病急性期痰热证疗效及安全性观察[D].长春:长春中医药大学,2012.
- [12] 张红新.安宫牛黄丸治疗急性缺血性脑梗塞30例临床观察[J].中医临床研究,2015,7(17):113.
- [13] 柴平,杨隆奎,牛隆平,等.安宫牛黄丸治疗缺血性中风病急性期痰热证74例分析[J].数理医药学杂志,2015,28(3):395.
- [14] 龙燮,吴海波.安宫牛黄丸治疗急性脑梗死伴高热临床观察[J].中国中医急症,2014,23(10):1922.
- [15] 胡家君,王桂月.安宫牛黄丸对急性缺血性脑梗死患者NIHSS评分的影响及疗效观察[J].现代实用医学,2013,25(12):1344.
- [16] 胡华白,马俊杰.安宫牛黄丸治疗急性脑血管病临床及药理机制研究进展[J].中医药现代化,2015,17(7):1510.
- [17] 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.

* 医师。研究方向:中西医结合治疗内分泌系统疾病。电话:028-87783362。E-mail:710122950@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合治疗神经内科疾病。电话:028-87781325。E-mail:12416681869@qq.com

(收稿日期:2016-07-01 修回日期:2016-10-19)
(编辑:申琳琳)