

头痛宁联合氟桂利嗪对比氟桂利嗪治疗偏头痛疗效与安全性的Meta分析及试验序贯分析[△]

孙伟鹏^{1*}, 蔡银河¹, 林 潼¹, 温俊茂¹, 吴智兵^{2#} (1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院脑病科, 广州 510405)

中图分类号 R245.31*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0990-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.31

摘要 目的: 系统评价头痛宁联合氟桂利嗪对比氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效与安全性, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库, 收集头痛宁联合氟桂利嗪(试验组)对比氟桂利嗪(对照组)治疗偏头痛的疗效[总有效率、视觉模拟评分法(VAS)评分、血钾及血镁浓度、降钙素基因相关肽(CGRP)水平等]及安全性(不良反应发生率)的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取, 并采用Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具和Jadad量表进行质量评价后, 采用Stata 14.0 软件进行Meta分析, TSA 0.9 软件进行试验序贯分析。结果: 共纳入16项RCT, 合计1 726例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率[RR=1.21, 95% CI (1.16, 1.26), $P<0.05$]、VAS评分降低程度[WMD=-1.04, 95% CI (-1.42, -0.66), $P<0.001$]、血钾降低程度[WMD=-2.05, 95% CI (-0.32, -0.18), $P<0.001$]、血镁提高程度[WMD=0.09, 95% CI (0.04, 0.14), $P<0.001$]、CGRP水平降低程度[WMD=-2.22, 95% CI (-3.25, -1.18), $P<0.001$]等方面均优于对照组, 差异均有统计学意义。试验组不良反应发生率为2.27%, 对照组为2.89%, 两者比较差异无统计学意义($P>0.05$); 试验序贯分析提示头痛宁联合氟桂利嗪治疗偏头痛总有效率证据确切。结论: 头痛宁联合氟桂利嗪对比氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效更好, 未增加不良反应事件的发生。

关键词 头痛宁; 氟桂利嗪; 偏头痛; Meta分析; 试验序贯分析

[1] SHI X, SUN X. Regulation of paclitaxel activity by microtubule-associated proteins in cancer chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(5): 909-917.

[2] 徐佳茗, 夏学军, 刘玉玲. 紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(4): 510-517.

[3] 刘朝晖, 曾聪彦. 79例紫杉醇注射液致过敏反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2): 100-102.

[4] 田燕春, 梁雁. 紫杉醇注射液致过敏性休克1例[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(3): 181-182.

[5] 张海明, 李丽静, 李丹, 等. 非小细胞肺癌术后静脉滴注紫杉醇致过敏性休克2例[J]. *中国药业*, 2012, 21(9): 68.

[6] 李阳, 吴华, 胡如波, 等. 2013年我院紫杉醇注射液应用情况及合理性调查[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(11B): 26-27.

[7] 蔡和平, 张铃铃, 王卓, 等. 两种含地塞米松的紫杉醇过敏反应预处理方案的Meta分析[J]. *中国临床药学杂志*, 2012, 21(2): 90-95.

[8] SCHWARTZ JR. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities: can the doses be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly?[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(2): 250-256.

[9] 薛原, 陈永法. 紫杉醇脂质体与紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中随机对照研究的Meta分析[J]. *中国药物经济学*, 2013. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5846.2013.04.006.

[10] 张海生, 张明生, 张莹, 等. 多西紫杉醇或紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的研究[J]. *中国处方药*, 2016, 14(5): 43-44.

[11] 杨月明, 王瑜歆, 王立刚. 多西他赛和紫杉醇致严重不良反应对比分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(5): 295-296.

[12] 王欣晨, 商玉萍, 邓芳, 等. 互为内标法测定紫杉醇和多西紫杉醇血浆药物浓度及临床应用[J]. *中国药师*, 2015, 18(10): 1685-1688, 1728.

[13] ANDRIGUETTI NB, RAYMUNDO S, ANTUNES MV, et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic dose individualization of the taxane chemotherapeutic drugs paclitaxel and docetaxel[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(33): 3559-3582.

[14] 刘岩松, 赵昆, 张国强. 我院129例乳腺癌患者紫杉醇注射液化疗的不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(3): 173-175, 179.

[15] 滕雪, 吴东媛, 刘爽, 等. 紫杉醇的治疗药物监测研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(48): 4598-4601.

[16] MUKAI Y, SENDA A, TODA T, et al. Drug-drug interaction between losartan and paclitaxel in human liver microsomes with different CYP2C8 genotypes[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(6): 493-498.

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81373571)

* 本科生。研究方向: 中医临床与研究。E-mail: 1213952161@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中医热病及神经内科临床、教学和科研。E-mail: 1071690248@qq.com

(收稿日期: 2017-10-30 修回日期: 2018-02-01)

(编辑: 刘明伟)

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Efficacy and Safety of Toutongning Combined with Flunarizine versus Flunarizine in the Treatment of Migraine

SUN Weipeng¹, CAI Yinhe¹, LIN Tong¹, WEN Junmao¹, WU Zhibing² (1.The First Clinical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2.Dept. of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of Toutongning combined with flunarizine vs. flunarizine in the treatment of migraine, and to provide evidence-based reference in clinic. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane library, Embase, Chinese Journal Full-text Database, Chinese Sci-tech Periodicals Database, Wanfang database and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about therapeutic efficacy (total response rate, VAS score, blood potassium and blood magnesium concentration, CGRP level) and safety (the incidence of ADR) of Toutongning combined with flunarizine (trial group) vs. flunarizine in the treatment of migraine (control group) were collected. Meta-analysis of included trials meet inclusion criteria was conducted by using Stata 14.0 software, and trial sequential analysis (TSA) was conducted by using TSA 0.9 software after data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 bias risk evaluation tool and Jadad scale. **RESULTS:** Totally 16 RCTs were included, involving 1 726 patients. Results of Meta-analysis showed that total response rate [RR=1.21, 95% CI (1.16, 1.26), $P<0.05$], the decrease of VAS score [WMD=-1.04, 95% CI (-1.42, -0.66), $P<0.001$], the decrease of blood potassium [WMD=-2.05, 95% CI (-0.32, -0.18), $P<0.001$], the increase of blood magnesium [WMD=0.09, 95% CI (0.04, 0.14), $P<0.001$] and the decrease of CGRP [WMD=-2.22, 95% CI (-3.25, -1.18), $P<0.001$] in trial group were better than control group, with statistical significance. The incidence of ADR in trial group was 2.27% in trial group and 2.89% in control group, without statistical significance ($P>0.05$). TSA showed that there were extract evidences for total response rate of Toutongning combined with flunarizine in the treatment migraine. **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy of Toutongning combined with flunarizine is better than flunarizine in the treatment of migraine, and the ADR is not increased.

KEYWORDS Toutongning; Flunarizine; Migraine; Meta-analysis; Trial sequential analysis

偏头痛是只有功能障碍而无结构损害的一种原发性头痛,其临床特点为反复发作性的搏动性头痛,单侧多见,亦有双侧交替发作或同时发作,常伴有恶心、呕吐、畏光等自主神经症状^[1]。流行病学研究显示,全球每年约有2.4亿人偏头痛发作^[2],其反复发作、迁延难愈,严重影响患者的正常工作和生活,并带来巨大的经济损失。目前尚无完全治愈偏头痛的措施,如何使用药物最大程度地预防并缓解偏头痛及其伴随症状是治疗偏头痛的主要目标。偏头痛间歇期的患者常用钙通道阻滞药作为预防性用药,其中氟桂利嗪为临床上较广泛应用的偏头痛预防性用药,但仍有恶心、呕吐、头晕、失眠等不良反应,并有1%~8%的患者可能出现耐受现象^[3]。祖国医学治疗偏头痛有丰富的临床经验,能有效改善临床症状,提高患者生存质量。头痛宁胶囊是由土茯苓、天麻、制何首乌、当归、防风、全蝎6味中药材加工而成的中药胶囊制剂,具有祛风涤痰、逐瘀通络止痛的功效。研究表明,头痛宁胶囊能改善大脑血液循环,调节血管舒张和收缩^[4]。近年来多项临床研究考察了头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效与安全性,但各临床研究样本量较小,结论不一致,单个研究参考价值有限,难以有效评价头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效,故有必要对其进行Meta分析。因此,本研究系统评价头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效与安全性,为临床提供可靠的循证参考。

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),文献检索仅限于中、英文。

1.1.2 研究对象 符合国际头痛协会(IHS)1998年、2004年拟定的诊断标准等,患者性别、年龄、病程等均不限。

1.1.3 干预措施 在常规治疗的基础上,对照组采用单纯氟桂利嗪治疗偏头痛,试验组在对照组的基础上加用头痛宁胶囊,两组用药均有明确的剂量和疗程。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②不良反应发生情况;③视觉模拟评分(VAS)降低程度;④血钾降低程度和血镁升高程度;⑤降钙素基因相关肽(CGRP)水平降低程度;⑥血管[双侧大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)、基底动脉(BA)、颈内动脉末端(VA)]血流改善情况。其中①为主要结局指标,其余为次要结局指标;②为安全性指标,其余为疗效指标。

1.1.5 排除标准 ①非临床研究,如动物实验、综述、病例报道等;②重复发表的文献;③文献中主要数据不全、混乱的研究;④缺少主要结局指标的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库和中国生物医学文献数据库(CBM)。英文检索词为“Migraine”AND“Toutongning”AND“Flunarizine”;中文检索词为:(“头痛宁”OR“头痛宁胶囊”)AND“偏头痛”AND“氟桂利嗪”。检索时限为各数据库建库起至2017年7月6日。

1.3 资料提取

按照PRISMA流程图,由两位研究者根据纳入排除标准独立筛选文献,并相互核对,有异议的文献则与第三位研究员协商讨论解决。用事先设计的Excel资料提取表提取信息,内容包括:1)纳入研究的基本信息;2)研究对象的基本情况;3)试验组和对照组的干预方法(两组的样本量、疗程及治疗方法);4)结局指标;5)文献的质量评价和研究方法学信息。

1.4 质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。评价纳入文献的随机方法、分配是否隐藏、盲法、结果数据的完整性(包括干预前基线水平是否一致、有无退出/失访的报道和理由、是否进行了意向性分析)、选择性报告研究结果(对死亡等安全性问题、阴性结果是否进行报道)和其他偏移来源(包括基线不平衡、试验提前终止等),每项评价结果分为低风险、不清楚和高风险。针对每篇纳入文献,由两位评价者独立进行方法学质量评价,如遇分歧,讨论解决。同时,采用Jadad量表评价标准对纳入文献进行方法学质量评分。

1.5 统计学方法

采用Stata 14.0软件对纳入研究进行Meta分析,用TSA 0.9软件进行试验序贯分析(TSA)^[5]。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)分析;计量资料为相同度量衡,则采用加权均数差(WMD)及其

95%CI分析;若相同变量度量衡不一致,则采用标准化均数差(SMD)及其95%CI分析。根据可能出现异质性的研究特征(如疗程、治疗方法等)进行亚组分析。采用 χ^2 进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2<50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。绘制附加轮廓线漏斗图直观判断纳入研究的发表偏移,二分类变量采用Harbord方法定量,连续性变量采用Egger检验定量检测发表偏移,当 $P<0.05$ 时认为存在显著发表偏移。同时进行敏感性分析,判断结果稳健性。最后,对总有效率进行TSA。最后,对研究过程中出现的不良反应作一般描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检出相关文献270篇,中文数据库268篇,英文数据库2篇。其中CJFD 61篇、VIP 37篇、CBM 89篇、万方数据库81篇、PubMed 0篇、Embase 2篇、Cochrane图书馆0篇。剔除重复文献102篇,阅读题目和摘要初筛排除71篇,剩余97篇可能纳入研究,下载全文复筛剔除81篇,最终纳入16篇(项)RCT^[3,6-20],共1726例患者。

2.2 纳入研究基本信息

纳入16项研究,合计1726例患者,其中试验组873例,对照组853例。纳入研究基本信息见表1(表中部分研究的平均年龄仅报道了平均数)。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

| 第一作者 | 发表年份 | n | | 平均年龄($\bar{x}\pm s$) | | 干预措施 | | 疗程 | 结局指标 | Jadad评分 |
|---------------------|------|-----|-----|------------------------|------------|------------------------------|----------------|------|--------|---------|
| | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | | | |
| 马 娟 ^[3] | 2013 | 30 | 30 | 35.67±10.64 | 38.1±8.06 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 28 d | ①②③④⑤ | 1 |
| 高 萍 ^[6] | 2017 | 60 | 60 | 45.2±12.0 | 46.3±11.0 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(10mg/d) | 氟桂利嗪(10mg/d) | 28 d | ①② | 2 |
| 李春生 ^[7] | 2017 | 50 | 50 | 46.3±8.3 | 45.2±8.1 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 28 d | ①② | 1 |
| 李永峰 ^[8] | 2015 | 50 | 50 | 34 | 32.5 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 56 d | ①② | 1 |
| 林文海 ^[9] | 2017 | 56 | 56 | 41.5 | 43.1 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(10mg/d) | 氟桂利嗪(10mg/d) | 28 d | ① | 1 |
| 刘新举 ^[10] | 2013 | 26 | 26 | 36.35±9.12 | 35.41±8.97 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 2个月 | ①② | 1 |
| 卢晓玲 ^[11] | 2013 | 30 | 30 | 37.77±1.40 | 38.00±1.29 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(10mg/d) | 氟桂利嗪(10mg/d) | 28 d | ①②③ | 2 |
| 彭 颖 ^[12] | 2014 | 100 | 100 | 36.8±2.7 | 38.2±1.9 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 1个月 | ①② | 2 |
| 史海中 ^[13] | 2011 | 72 | 72 | 未提及 | 未提及 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5~10mg/d) | 氟桂利嗪(5~10mg/d) | 1个月 | ①② | 1 |
| 孙大宝 ^[14] | 2011 | 120 | 120 | 33.4 | 32.5 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(10mg/d) | 氟桂利嗪(10mg/d) | 15 d | ①② | 1 |
| 谭兴文 ^[15] | 2014 | 30 | 30 | 28 | 28 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(10mg/d) | 氟桂利嗪(10mg/d) | 2个月 | ① | 1 |
| 唐 珂 ^[16] | 2011 | 44 | 24 | 34.8±9.61 | 34.8±9.61 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(10mg/d) | 氟桂利嗪(10mg/d) | 1个月 | ①④⑤⑥ | 2 |
| 田 龙 ^[17] | 2010 | 55 | 55 | 33.9 | 33.9 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 28 d | ①② | 1 |
| 王春雷 ^[18] | 2011 | 60 | 60 | 45.3±9.3 | 46.1±10.2 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 28 d | ①③ | 2 |
| 肖永娟 ^[19] | 2016 | 30 | 30 | 37.86±6.07 | 38.12±6.14 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5~10mg/d) | 氟桂利嗪(5~10mg/d) | 1个月 | ①②③④⑤⑥ | 1 |
| 左现海 ^[20] | 2009 | 60 | 60 | 33.5 | 33.5 | 头痛宁3粒/次(3次/d)+氟桂利嗪(5mg/d) | 氟桂利嗪(5mg/d) | 1个月 | ①② | 1 |

2.3 纳入研究的质量评价

3项研究使用随机数字表法^[16,12,18],1项研究使用抽签法^[11],其他研究均提及随机但未描述具体随机方法^[3,7-10,13-17,19-20],所有试验均未提及分配隐藏、均未描述是否使用盲法、均未报道疗程结束后进行的随访情况、均无选择性报告偏倚、均无其他偏倚来源。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 16项研究(1746例患者)报道了总有效率^[6-20],各研究间无统计学异质性($P=0.972, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。结果,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.21,95%CI(1.16,1.26), $P<0.05$]。经Harbord检验发表偏倚 $P<0.001$,应用剪补法后,结果未发生逆转[RR=1.18,95%CI(1.14,1.23)],说明该结论稳健性较

好, 详见图1。

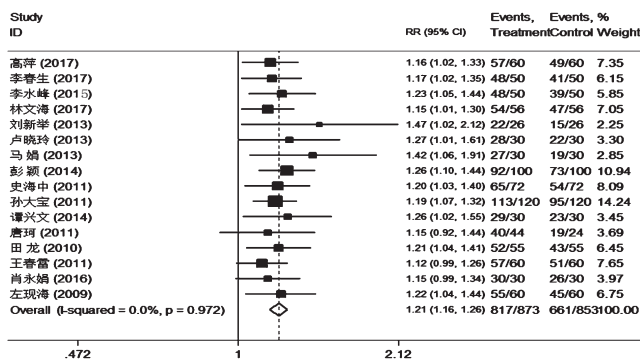


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis results of total response rate

根据疗程、氟桂利嗪用量分别进行亚组分析, 结果各试验组总有效率均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 详见表2。

表2 总有效率的亚组分析结果

Tab 2 Results of subgroup analysis of total response rate

| 亚组 | 纳入研究数 | n | 合并效应模型 | RR (95% CI) | I ² , % | P |
|-----------|-------------------------------------|------|--------|-------------------|--------------------|--------|
| 疗程 | | | | | | |
| ≤1个月 | 13 ^[5,6-7,9,11-14,16-20] | 1534 | 固定效应模型 | 1.20 (1.15, 1.25) | 0.00 | <0.001 |
| 1~2个月 | 3 ^[8,10,15] | 212 | 固定效应模型 | 1.21 (1.16, 1.26) | 0.00 | <0.001 |
| 氟桂利嗪用量 | | | | | | |
| 10 mg/d | 6 ^[6,9,11,14-16] | 660 | 固定效应模型 | 1.19 (1.12, 1.26) | 0.00 | <0.001 |
| 5 mg/d | 8 ^[5,7-8,10,12,17-18,20] | 882 | 固定效应模型 | 1.23 (1.16, 1.30) | 0.00 | <0.001 |
| 5~10 mg/d | 2 ^[13,19] | 204 | 固定效应模型 | 1.19 (1.06, 1.33) | 0.00 | 0.004 |

2.4.2 VAS评分降低程度 4项研究(328例患者)报道了VAS评分^[3, 16, 18-19], 各研究间有统计学异质性 ($P = 0.099, I^2 = 52.1%$), 采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析, 结果, 试验组患者VAS评分降低程度显著优于对照组, 差异有统计学意义 [$WMD = -1.04, 95% CI (-1.42, -0.66), P < 0.001$]. 经 Egger 检验发表偏倚 $P = 0.043$, 应用剪补法后, 结果发生逆转 [$WMD = 0.49, 95% CI (0.23, 1.03)$], 说明纳入研究在VAS评分方面存在发表偏倚, 详见图2。

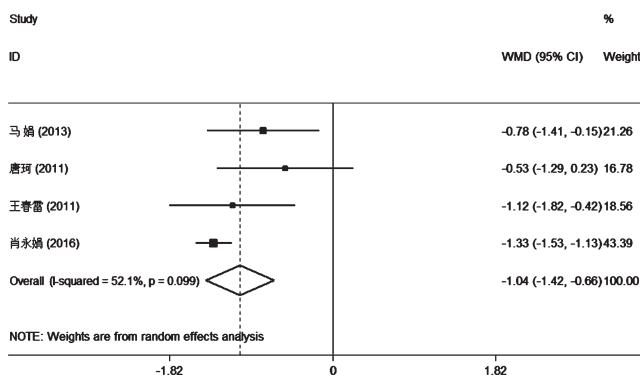


图2 VAS评分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of VAS score

2.4.3 CGRP水平降低程度 3项研究(208例患者)报

道了CGRP水平降低程度^[3,16,19], 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.905, I^2 = 0$), 采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析, 结果显示, 试验组患者CGRP水平降低程度显著优于对照组, 差异有统计学意义 [$WMD = -2.22, 95% CI (-3.25, -1.18), P < 0.001$]. 经 Egger 检验发表偏倚 $P = 0.136$, 说明发表偏倚无统计学意义, 试验组在降低CGRP方面优于对照组, 详见图3。

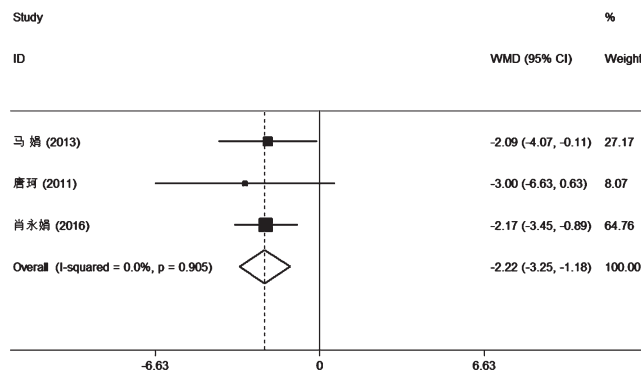


图3 CGRP水平改善情况的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the improvement of CGRP

2.4.4 其他次要指标的Meta分析结果 其他次要指标的Meta分析结果见表3。

表3 电解质浓度及血管血流速度改善情况的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of the improvement of electrolyte concentration and blood vessel velocity

| 结局指标 | 纳入研究数 | n | I ² , % | P ₁ | 合并效应模型 | WMD (95% CI) | P ₂ |
|-----------|------------------------|-----|--------------------|----------------|--------|------------------------|----------------|
| 血钾降低程度 | 3 ^[5,16,19] | 208 | 17.40 | 0.298 | 固定效应模型 | -2.05 (-0.32, -0.18) | <0.001 |
| 血镁升高程度 | 3 ^[5,16,19] | 208 | 94.70 | 0.000 | 随机效应模型 | 0.09 (0.04, 0.14) | <0.001 |
| MCA血流改善程度 | 2 ^[16,19] | 128 | 0.00 | 0.649 | 固定效应模型 | -10.24 (-13.73, -6.76) | <0.001 |
| ACA血流改善程度 | 2 ^[16,19] | 128 | 0.00 | 0.746 | 固定效应模型 | -4.80 (-7.56, -2.04) | <0.001 |
| BA血流改善程度 | 2 ^[16,19] | 128 | 0.00 | 0.838 | 固定效应模型 | -4.71 (-6.88, -2.55) | <0.001 |
| VA血流改善程度 | 2 ^[16,19] | 128 | 49.50 | 0.159 | 固定效应模型 | -4.60 (-6.38, -2.81) | <0.001 |

注: P₂值为统计学P值, P₁值为异质性P值

Note: P₂ value is statistical P value; P₁ value is heterogeneous P value

由表3可知, 试验组患者血钾降低程度、血镁升高程度、MCA血流改善程度、ACA血流改善程度、BA血流改善程度、VA血流改善程度均优于对照组, 差异均有统计学意义。

2.5 不良反应发生情况

12项研究报道了不良反应^[3,6-8,10-14,17,19-20], 其中, 有4项研究^[8,10,13,20]仅进行描述性分析, 描述两组患者均出现轻度嗜睡、疲惫、头痛及恶心等。8项研究^[3,6-7,11-12,14,17,19]具体报道不良反应发生例数, 其中试验组患者不良反应发生率为2.27% (11/485), 对照组为2.89% (14/485), 两组不良反应较轻微, 患者较容易耐受, 由于不良反应发生类型及程度存在差异, 故未进行Meta分析。经t检验后发现, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 发表偏倚和敏感性分析

由于头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛总有疗效的 Harbord 检验 $P < 0.001$, 故绘制剪补后附加轮廓线漏斗图, 结果显示, 漏斗图不对称, 且其对称性并非由研究间异质性引起, 缺失的数据分布在无统计学显著性区域, 表明漏斗图不对称因发表偏倚导致。对纳入的研究逐个剔除进行敏感性分析后, 剔除前后结果没有发生逆转。说明整个研究结果较为可信。总有效率的附加轮廓线漏斗图见图 4。

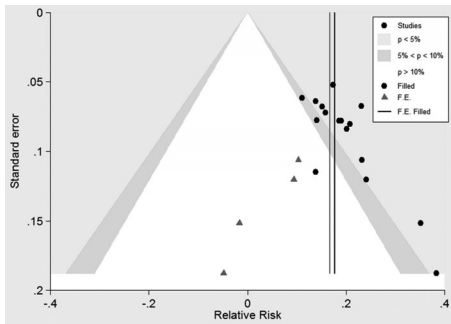


图 4 总有效率的附加轮廓线漏斗图

Fig 4 Additional contour funnel plot of total response rate

2.7 TSA

设定 I 类错误概率 $\alpha = 0.01$, II 类错误概率为 $\beta = 0.1$, 以样本量为期望信息值 (RIS), 对总有效率进行序贯分析。根据总有效率 Meta 分析结果, 合并相对危险度减少率 (RRR) 为 -21% (即试验组总有效率较对照组高 21%), 对照组阳性事件发生率为 77.49%, 对 16 项研究进行序贯分析, 结果见图 5。

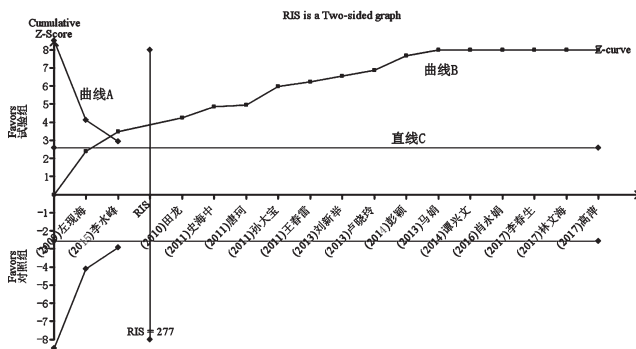


图 5 总有效率的试验序贯分析

Fig 5 TSA analysis of total response rate

由图 5 可知, 累计的 Z 值 (曲线 B) 在纳入第 2 个研究^[8]后同时穿过了传统阈值 (直线 C) 和 TSA 阈值 (曲线 A), 与 Meta 分析结果一致; RIS 为 277 例, 在纳入第 3 项研究^[17]后, 样本量达到 RIS, 可认为在 $RR = 1.21$ 效应下头痛宁胶囊联合氟桂利嗪提高偏头痛总有效率证据确切。比较 Meta 分析和 TSA 结果可知, Meta 分析可能过早得出阳性结果, 但此时存在假阳性结果的可能性较大, 经 TSA 校正后, 结论更可靠。

3 讨论

祖国医学认为偏头痛属“首风”“头风”范畴, 外感和内伤均可致偏头痛。因于外感者, 风为百病之长, 常兼夹寒、湿、热邪, 上犯清窍而致。因于内伤者, 多由情志、劳倦、饮食、素体亏虚等, 导致肝阳偏亢、痰浊中阻、瘀血内停、肝肾不足, 即邪气闭阻脑络或清窍失养, 发为偏头痛^[21]。

头痛宁胶囊是治疗偏头痛的常用中药止痛胶囊, 由土茯苓、天麻、制何首乌、当归、防风、全蝎等组成。土茯苓除湿止痛; 天麻平肝息风, 祛风通络; 全蝎长于通络, 防风祛风胜湿止痛, 天麻、全蝎、防风三药合用能祛除外风、内风, 当归有补血活血止痛之效; 何首乌滋肾阴、补精血, 诸药合用, 共奏息风涤痰、祛风除湿、滋阴养血、活血通络止痛之功。有临床研究表明, 头痛宁胶囊能镇静止痛、抗血小板凝集, 改善大脑血液循环, 调节血管舒张和收缩, 促进神经功能恢复, 缓解患者偏头痛的临床症状, 且不良反应少见, 故临床用于偏头痛有较好的疗效^[22]。

Meta 分析结果表明, 与单用氟桂利嗪相比, 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛能显著提高总有效率、血镁浓度, 降低 VAS 评分、CGRP 水平、血钾浓度及脑血管血流速度, 且不良反应较少, 但经发表偏倚校正提示在降低 VAS 评分方面存在发表偏倚。由于临床上疗程或剂量不同可能影响总有效率, 故进行亚组分析, 结果表明头痛宁联合氟桂利嗪在所有亚组中总有效率均高于对照组, 疗程为 1~2 个月时疗效最好, 氟桂利嗪的剂量为 5 mg/d 时疗效最好。进一步分析异质性来源, 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛亚组中均未存在异质性。

本系统评价的局限性包括: 本系统评价纳入文献少, 且多是中文文献, 同时未收集尚未发表的论文, 因此存有发表偏倚。同时, 纳入研究方法学质量普遍较低, 原因可能是偏头痛是一种慢性疾病, 病情有轻有重, 患者入院时间分散, 难以进行统一的随机分组和盲法设计; 且中药制剂与化学药的显著差异也易造成盲法的破坏。

剪补法漏斗图结果显示, 剪补后附加轮廓线漏斗图不对称, 且经发表偏倚校正提示在降低 VAS 评分方面存在发表偏倚, 同时, 大部分结局指标纳入研究及样本量过少, 可能造成发表偏倚。

该系统评价中, 临床研究设计存在以下几个问题: (1) 干预措施的剂量、化学药辅助措施不统一, 多是根据医师个人经验选用, 且疗程不一; (2) 大部分研究未进行随访期研究; (3) 众多研究集中于头痛宁联合氟桂利嗪与单用氟桂利嗪相比的疗效优势, 并未分析不同疗法的经济因素。偏头痛作为一种慢性疾病, 若长期服用西药, 经济花费定是不菲, 而中医药以简便效廉为特色, 其经济优势同样不可忽视; (4) 安全性方面的研究过少; (5) 纳入研究均无评价头痛宁对患者生活质量的影响。

综上, 现有证据初步表明, 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪对比单纯氟桂利嗪治疗偏头痛能提高总有效率, 改善

高原肺水肿治疗药物的超适应证用药现状分析^Δ

刘可欣^{1,2*}, 黄学文³, 徐福春², 阿呷尔布², 王聚乐^{2#} (1. 四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041; 2. 西藏大学医学院药学系, 拉萨 850000; 3. 西藏军区总医院高山病科, 拉萨 850000)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0995-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.32

摘要 目的: 分析高原肺水肿治疗药物的超适应证使用现状, 为促进高原地区各医疗机构合理用药, 建立相关管理流程提供参考。方法: 以“高原肺水肿”“治疗”“Altitude illness”“Treatment”等为关键词, 组合查询自建库起至2017年9月的中国知网、PubMed、Embase等数据库, 阅读文献后筛选提取高原肺水肿治疗药物, 对比其在我国上市制剂的药品说明书信息, 并进行归纳、总结和分析。结果: 归纳文献中提及的高原肺水肿治疗药物, 最终统计出硝苯地平、西地那非、他达拉非、氨茶碱等16种治疗药物, 这些药物在我国上市的相应制剂说明书中, 均未查见有高原肺水肿的适应证。结论: 目前普遍存在高原肺水肿治疗药物超适应证用药现象, 规范医院超说明书用药管理迫在眉睫。建议完善高原肺水肿治疗药物超说明书管理流程, 促进药物的合理使用。

关键词 高原肺水肿; 治疗; 药物; 超适应证用药

VAS评分、CGRP、血钾及血镁浓度、血管血流速度, 且不良反应较少, 但由于纳入文献质量较低, 需要样本量大、多中心、长期随访、设计严谨的临床随机对照试验来进一步证实。

参考文献

[1] 王娟, 申文娟, 姚旭, 等. 氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(21): 2908-2911.

[2] 聂西周, 杜霞, 张瑞瑞, 等. 基于系统药理学方法研究头痛宁胶囊治疗偏头痛的TNF机制[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 548-554.

[3] 马娟, 刘宁, 陈军, 等. 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的临床疗效及机理研究[J]. 中成药, 2013, 35(4): 677-680.

[4] 鲁启洪, 刘红艳. 头痛宁胶囊治疗偏头痛临床研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(12): 1908-1909.

[5] 翁鸿, 李胜, 曾宪涛, 等. 试验序贯分析软件在Meta分析中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(5): 604-611.

[6] 高萍. 氟桂利嗪联合头痛宁胶囊对偏头痛患者的疗效及对患者血清MMP-9、TNF- α 及LPA的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(4): 379-382.

[7] 李春生. 氟桂利嗪联合头痛宁治疗偏头痛的临床效果分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(3): 516-517.

[8] 李水峰. 步长头痛宁胶囊加西比灵治疗偏头痛50例[J]. 中国民间疗法, 2015, 23(3): 61-62.

[9] 林文海. 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2017, 29(2): 133-134.

[10] 刘新举, 刘祥, 曹爱兵, 等. 头痛宁胶囊联合盐酸氟桂利嗪防治偏头痛疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(12): 1006-1007.

[11] 卢晓玲. 头痛宁胶囊联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛30例的疗效观察[J]. 广西医学, 2013, 35(7): 960-961.

[12] 彭颖. 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛临床疗效观察[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(5): 91-93.

[13] 史海中. 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛临床疗效观察[J]. 中国民康医学, 2011, 23(6): 690-699.

[14] 孙大宝, 李文英, 李秀玉. 氟桂利嗪联合头痛宁治疗偏头痛疗效观察[J]. 人民军医, 2011, 54(8): 705-706.

[15] 谭兴文, 王新丽, 金梅香, 等. 中西医结合治疗偏头痛30例临床分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(31): 186-187.

[16] 唐珂. 头痛宁联合氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛患者的疗效及生化指标临床观察[D]. 兰州: 兰州大学, 2011.

[17] 田龙. 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(17): 84-85.

[18] 王春雷. 氟桂利嗪和头痛宁治疗偏头痛临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(22): 143-144.

[19] 肖永娟. 西比灵胶囊联合中药治疗偏头痛临床效果观察[J]. 江西医药, 2016, 51(7): 645-647.

[20] 左现海, 王建筑. 头痛宁胶囊联合西比灵治疗偏头痛[J]. 临床医学, 2009, 29(2): 69-70.

[21] 章正祥, 曹克刚, 范吉平. 偏头痛的中医诊治规律初探[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 717-719.

[22] 杨海霞, 张玉芹, 刘斌. 头痛宁胶囊治疗偏头痛的疗效评价及其对血小板和血液流变学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 230-232.

^Δ 基金项目: 西藏自治区自然科学基金资助项目(No.2016ZR-TU-13)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422965。E-mail: cathy_lau24@163.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 藏药药效学、毒理学。电话: 0891-6832839。E-mail: jule_wang@163.com

(收稿日期: 2017-07-20 修回日期: 2018-01-18)

(编辑: 刘明伟)