

注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀疗效和安全性的Meta分析[△]

赵新才*, 杨全军, 卢进, 郭澄, 徐嵘[#](上海市第六人民医院药剂科, 上海 200233)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1983-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.25

摘要 目的:系统评价注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀的疗效和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Web of Science、Embase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库等,纳入常规治疗+注射用七叶皂苷钠(试验组)对比常规治疗+甘露醇或激素等(对照组)治疗术后肿胀的随机对照试验(RCT),提取相关资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入12项研究,合计1 615例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.23, 95% CI(1.15, 1.32), $P<0.001$]、术后肿胀程度评分[MD=-0.62, 95% CI(-0.91, -0.33), $P<0.001$]、术后肿胀时间[MD=-3.65, 95% CI(-4.10, -3.20), $P<0.001$]、术后VAS评分[MD=-1.24, 95% CI(-2.06, -0.42), $P=0.003$]、不良反应发生率[RR=0.39, 95% CI(0.17, 0.89), $P=0.02$]均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者术后CRP水平比较,差异无统计学意义[MD=-0.92, 95% CI(-2.51, 0.67), $P=0.26$]。结论:在常规治疗的基础上给予注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀疗效显著,可降低术后肿胀程度,缩短术后肿胀时间,减轻术后疼痛,且不增加不良反应。

关键词 注射用七叶皂苷钠;术后肿胀;疗效;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Sodium Aescinate for Injection in the Treatment of Postoperative Swelling

ZHAO Xincal, YANG Quanjun, LU Jin, GUO Cheng, XU Rong (Dept. of Pharmacy, Shanghai Municipal Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Sodium aescinate for injection in the treatment of postoperative swelling, and to provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, CBM and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about routine treatment+Sodium aescinate for injection (test group) vs. routine treatment+mannitol or hormone (control group) in the treatment of postoperative swelling were collected. After data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 12 studies were included, involving 1 615 patients. Results of Meta-analysis showed that the total response rate [RR=1.23, 95% CI(1.15, 1.32), $P<0.001$], postoperative swelling score [MD=-0.62, 95% CI(-0.91, -0.33), $P<0.001$], swelling time [MD=-3.65, 95% CI(-4.10, -3.20), $P<0.001$], VAS score [MD=-1.24, 95% CI(-2.06, -0.42), $P=0.003$] and the incidence of ADR [RR=0.39, 95% CI(0.17, 0.89), $P=0.02$] of trial group were significantly better than those of control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the level of CRP between 2 groups after surgery [MD=-0.92, 95% CI(-2.51, 0.67), $P=0.26$]. CONCLUSIONS: Based on routine treatment, Sodium aescinate for injection has good efficacy for postoperative swelling, can relieve postoperative swelling, shorten the duration of postoperative swelling and relieve postoperative pain but not increasing ADR.

KEYWORDS Sodium aescinate for injection; Postoperative swelling; Efficacy; Safety; Meta-analysis

手术创伤可致手术部位较长时间的肿胀,并且伴有疼痛。而术后严重肿胀往往会影响切口愈合,甚至导致严重的并发症发生,这不仅可加重患者的经济负担,也不利于其术后恢复,严重影响其术后生活质量^[1]。因此,在手术治疗中,如何解决术后肿胀问题是目前临床关注

和研究的热点。注射用七叶皂苷钠的主要成分为七叶皂苷钠,是从七叶树科植物七叶树或天师栗的干燥成熟种子中提取的一种三萜总皂苷钠盐,具有抗炎、抗渗出、加快静脉回流等作用^[2-3]。该药临床常用于治疗脑水肿、创伤或手术所致肿胀及静脉回流障碍性疾病。目前,国内已有较多的随机对照试验(RCT)研究了注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀^[4-18],但样本量均较小,且研究质量差异较大,故该药治疗术后肿胀是否有效、安全,是否可以作为术后肿胀的常规疗法尚缺乏有力证据。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀的疗效和安全性,以期能为临床治疗提供循

[△] 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(No.2017-373);上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(No.2016ZB0302-01);上海交通大学医学院医院药学科科研项目(No.JDYX2017ZD001)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-24058855。E-mail:757648665@qq.com

[#] 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:021-24058855。E-mail:poohxu@yeah.net

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RCT。无论是或采用盲法,每组例数均大于20。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为术后肿胀的患者,年龄、性别、病例来源不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予皮肤消肿护理或抗感染等常规治疗+20%甘露醇注射液、激素等其他治疗;试验组患者给予常规治疗+注射用七叶皂苷钠。剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率。判定标准——显效:治疗后肿胀时间 <3 d;有效:治疗后肿胀时间 $3\sim 6$ d;无效:治疗后肿胀时间 >6 d^[9]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②术后肿胀程度评分。术后肿胀程度评分标准——0分:无水肿;1分:轻度水肿,直径 <1 cm;2分:中度水肿,直径 $1\sim 2$ cm;3分:重度水肿,直径 >2 cm^[9]。③术后肿胀时间。④术后疼痛视觉模拟评分(VAS)。VAS评分范围为 $0\sim 10$ 分,0分为无痛,10分为剧痛;1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛^[18]。⑤术后C反应蛋白(CRP)水平。⑥不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①重复检出或发表的文献;②非手术所致肿胀的文献;③使用其他剂型七叶皂苷钠治疗的文献;④试验组采用注射用七叶皂苷钠联合其他药物治疗的研究;⑤不能提供有效数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Web of Science、Embase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库等,采用主题词和自由词检索相结合,并同时追溯纳入文献的参考文献。中文检索词为“七叶皂苷钠”“注射用七叶皂苷钠”“肿胀”“水肿”“术后肿胀”“术后水肿”;英文检索词为“Sodium aescinate”“Sodium aescinate for injection”“Swelling”“Edema”“Post-operative edema”“Swelling after surgery”。检索时限均为各数据库建库起至2017年10月。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选,并对筛选结果进行交叉核对,如遇分歧,则由第三位研究者协助裁定。资料提取包括:第一作者、发表时间、例数、年龄、病程、手术类型、干预措施、疗程、结局指标等。研究内容缺乏或描述不清楚的文献,尽量与原文

作者联系予以补充。按照Cochrane系统评价员手册5.1.0中推荐的评价工具进行质量评价,包括:(1)是否采用随机分配方法;(2)分配方案是否隐藏;(3)是否实施盲法;(4)有无退出或失访;(5)有无选择性报告研究结果;(6)其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示;计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示。纳入研究的异质性检验采用 χ^2 检验,若各研究间无统计学异质性($P\geq 0.1, I^2\leq 50\%$),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,并分析异质性产生的原因。采用敏感性分析评估结果的稳定性,采用倒漏斗图对可能存在的发表偏倚进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检获得相关文献132篇,包括中文文献129篇、英文文献3篇。通过阅读全文,根据纳入与排除标准筛选后,最终纳入12篇文献^[7-14],合计1 615例患者,均为中文文献。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。



图1 文献筛选流程

Fig 1 The process of literature screening

2.2 文献质量评价

12项研究均为RCT,均未详细描述具体的随机分配方法及分配隐藏方法;均未具体说明是否实施盲法;均未报道有无退出或失访情况及选择性报告结果;均未描述其他未知偏倚来源;但均描述了研究的方法及结果^[7-18]。纳入研究偏倚风险见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 11项研究^[7-17]报道了总有效率,各研

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	年龄,岁 试验组/对照组	手术类型	干预措施		疗程,d	结局指标
				试验组	对照组		
孙炳龙(2017) ^[7]	48/48	17~49/19~46	显微外科手术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	地塞米松磷酸钠注射液 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	7	①②④⑤
陈冬华(2017) ^[8]	25/25	23~55/24~56	骨折内固定术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	丹参川芎嗪注射液 10 mL, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	7	①③⑥
胡怀彬(2014) ^[9]	150/150	20~43/19~42	重睑术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	头孢呋辛酯片 0.25 g, 口服, 每日2次+常规治疗	7	①②
郭正东(2014) ^[10]	60/60	19~36/20~33	面部整形术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	迈之灵片 0.15 g, 口服, 每日2次+常规治疗	7	①⑤
苏晴(2014) ^[11]	55/55	22~62/24~59	口腔颌面部术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	20%甘露醇注射液 250 mL, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	5	①
常宁(2014) ^[12]	32/32	17~76/13~74	骨折创伤修复术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	甲钴胺 500 μg, 静脉推注, 每日1次+常规治疗	7	①⑥
左传同(2014) ^[13]	65/65	22~61/20~57	腹腔镜Palomo术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	迈之灵片 0.15 g, 口服, 每日2次+常规治疗	7	①③
董港(2014) ^[14]	75/75	8~45/19~51	包皮环切术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	迈之灵片 0.15 g, 口服, 每日2次+常规治疗	7	①③
崔玉宝(2014) ^[15]	95/95	21~66/23~71	痔疮术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	迈之灵片 0.15 g, 口服, 每日2次+常规治疗	7	①②③
顾春叶(2014) ^[16]	55/55	19~50/17~48	乳腺良性肿瘤切除术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	迈之灵片 0.15 g, 口服, 每日2次+常规治疗	10	①④
陈文革(2014) ^[17]	87/88	21~67/23~68	下肢骨折术	注射用七叶皂苷钠 15 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	20%甘露醇注射液 250 mL, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	10	①②④⑥
任毅(2012) ^[18]	60/60	41/42	吻合器痔环切术	注射用七叶皂苷钠 20 mg, 静脉滴注, 每日1次+常规治疗	芪蓉润肠口服液 20 mL, 口服, 每日3次+常规治疗	7	②④

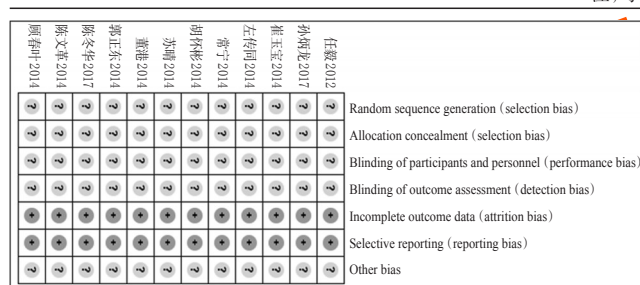


图2 偏倚风险图
Fig 2 Bias risk chart

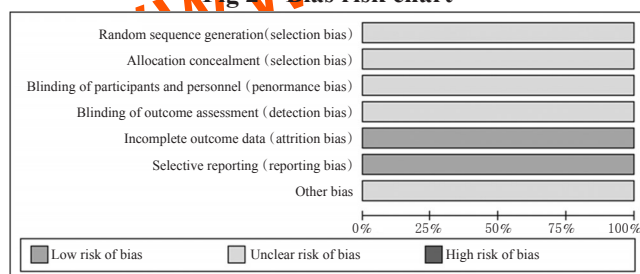


图3 偏倚风险条形图
Fig 3 Bias risk bar chart

究间有统计学异质性($P=0.004, I^2=61\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.23, 95%CI(1.15, 1.32), $P<0.001$]。

2.3.2 术后肿胀程度评分 5项研究^[7, 9, 15, 17-18]报道了术后肿胀程度评分, 各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=92\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详

见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者术后肿胀程度评分显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-0.62, 95%CI(-0.91, -0.33), $P<0.001$]。

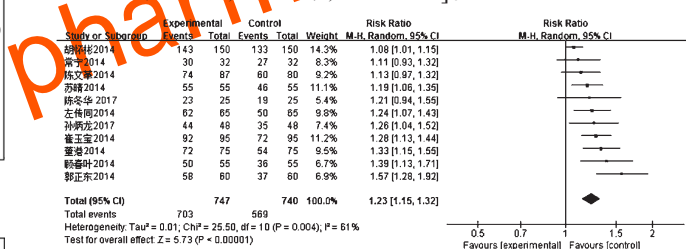


图4 两组患者总有效率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

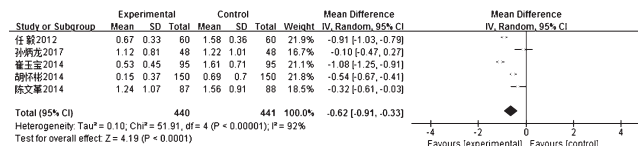


图5 两组患者术后肿胀程度评分的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of postoperative swelling score in 2 groups

2.3.3 术后肿胀时间 4项研究^[8, 13-15]报道了术后肿胀时间, 各研究间有统计学异质性($P=0.05, I^2=62\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 试验组患者术后肿胀时间显著短于对照组, 差异有统计学意义[MD=-3.65, 95%CI(-4.10, -3.20),

$P < 0.001$]

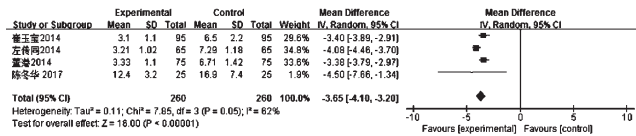


图6 两组患者术后肿胀时间的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of postoperative swelling time in 2 groups

2.3.4 术后VAS评分 4项研究^[7,16-18]报道了术后VAS评分,各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 98\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者术后VAS评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -1.24, 95% CI (-2.06, -0.42), $P = 0.003$]。

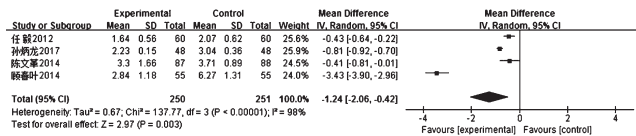


图7 两组患者术后VAS评分的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of postoperative VAS score in 2 groups

2.3.5 术后CRP水平 2项研究^[7,10]报道了术后CRP水平,各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 97\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者术后CRP水平比较,差异无统计学意义[MD = -0.92, 95% CI (-2.51, 0.67), $P = 0.26$]。

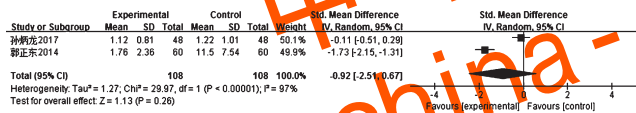


图8 两组患者术后CRP水平的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of postoperative CRP level in 2 groups

2.3.6 不良反应发生率 3项研究^[8,12,17]报道了不良反应发生率,各研究间无统计学异质性($P = 0.89$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.39, 95% CI (0.17, 0.89), $P = 0.02$]。

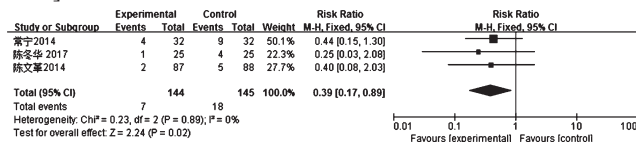


图9 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.4 敏感性分析

对各结局指标逐一排除某项研究后重新进行Meta

分析。结果显示,排除前后的分析结果比较差异均无统计学意义,表明本研究Meta分析结果稳定性较好。

2.5 发表偏倚分析

以总有效率为指标,RR为横坐标,SE(log[RR])为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图10。由图10可知,各研究散点分布于基线的两侧,左右分布基本对称,提示纳入研究无明显的发表偏倚,结果较可靠。

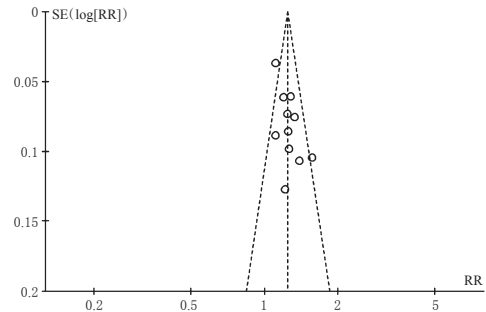


图10 总有效率的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of total response rate

3 讨论

术后肿胀主要是由于手术切口对机体造成损伤所致,而手术过程中的侵入性操作也会引起局部炎症反应的发生,进而导致局部血液和淋巴循环受阻,CRP水平升高,血管渗透压增加,组织间液在组织间隙中滞留过多而引起水肿^[4,19]。

注射用七叶皂苷钠是新一代抗渗出消肿药,可有效改善微循环,促进淋巴回流,具有较强的抗炎、抗渗出作用^[18]。本次Meta分析结果显示,两组患者总有效率、术后肿胀程度评分、术后肿胀时间、术后VAS评分及术后CRP水平各研究间均存在统计学异质性,其原因可能与各研究纳入患者的手术部位、手术方法及术后肿胀程度不同有关。

注射用七叶皂苷钠在治疗术后肿胀的过程中最常见的不良反应为静脉炎和过敏反应,严重者会导致患者出现过敏性休克、肝损害以及急性肾功能衰竭等^[20]。其原因可能与药物本身的刺激性和药物中的微粒成分对血管的损伤、药物的pH以及炎症介质诱导作用相关^[21]。因此,在临床治疗过程中,应密切观察,发现不良反应需及时处理^[22]。本次Meta分析纳入的12项研究中,静脉炎和过敏反应的发生率较低,且通常在更换输液部位或停止滴注后好转、消失,所有患者均未见严重不良反应发生,因此认为注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀是安全的^[8,12,17]。

综上所述,在常规治疗的基础上给予注射用七叶皂苷钠治疗术后肿胀疗效显著,可降低术后肿胀程度,缩短术后肿胀时间,减轻术后疼痛,且不增加不良反应。

本研究的局限性在于:虽然纳入的12项研究均为RCT,但均未描述具体随机方法及是否实施盲法、是否分配隐藏并描述其他偏倚来源等,提示文献质量不高、证据强度偏低,这可能会导致结论的可靠性降低;其次,所有研究均为中文文献,缺乏国外研究,存在语种偏倚,可能影响分析结论的可靠性;纳入的原始研究样本量较小,可能影响证据强度;此外,干预措施不完全相同,这也会导致各研究指标结局的异质性。因此,本研究结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] WANG B, YANG R, JU Q, et al. Clinical effects of joint application of β -sodium aescinate and mannitol in treating early swelling after upper limb trauma surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 3320-3322.
- [2] ZHANG Z, CAO G, SHA L, et al. The efficacy of sodium aescinate on cutaneous wound healing in diabetic rats[J]. *Inflammation*, 2015, 38(5): 1942-1948.
- [3] WANG YK, HAN J, XIONG WJ, et al. Evaluation of in vivo antioxidant and immunity enhancing activities of sodium aescinate injection liquid[J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10267-10275.
- [4] 解强, 李方祥, 王子彬, 等. 半月板缝合术后应用七叶皂苷钠治疗腿肿与关节腔积液[J]. *中国药师*, 2004, 7(10): 796-797.
- [5] 张永峰. 注射用七叶皂苷钠预防髌关节置换术后并发症的临床疗效观察[J]. *海峡药学*, 2015, 27(1): 141-142.
- [6] 王俊国, 徐慧, 王玉静. 七叶皂苷钠不同剂型联合应用对跟骨骨折术后肢体肿胀治疗的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(17): 12-13.
- [7] 孙炳龙, 周立芳. 显微外科术后应用注射用七叶皂苷钠的临床疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(5): 70-71.
- [8] 陈冬华. 注射用七叶皂苷钠在骨折内固定术后肿胀的疗效分析[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(9): 188-189.
- [9] 胡彬彬, 张明明. 注射用七叶皂苷钠治疗重睑术后肿胀的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(27): 197-198.
- [10] 郭正东, 梁智, 林海波, 等. 注射用七叶皂苷钠治疗外科整形术后面部肿胀的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(32): 132-133.
- [11] 苏晴, 程金伟, 魏锐利. 注射用七叶皂苷钠治疗口腔颌面部术后肿胀的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(27): 193-194.
- [12] 常宁. 七叶皂苷治疗骨科创伤及其术后肿胀的疗效观察[J]. *中国处方药*, 2014, 12(11): 30.
- [13] 左传同, 纪冰. 注射用七叶皂苷钠治疗腹腔镜 palomo 术后阴囊水肿的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(33): 126-127.
- [14] 董港. 注射用七叶皂苷钠治疗包皮环切术后水肿的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(27): 198-199.
- [15] 崔玉宝. 注射用七叶皂苷钠防治痔疮术后并发症的疗效观察[J]. *继续医学教育*, 2014, 28(9): 38-39.
- [16] 顾春叶. 注射用七叶皂苷钠治疗乳腺良性肿瘤切除术后皮下积液及水肿的疗效观察[J]. *医学信息*, 2014, 27(11): 88-89.
- [17] 陈文革. β -七叶皂苷钠在下肢骨折术后肿胀治疗中的应用效果分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(4): 91-93.
- [18] 任毅, 文华, 李远. 七叶皂苷钠治疗混合痔术后创面水肿的临床疗效观察[J]. *世界中医药*, 2012, 7(5): 398-399.
- [19] 成本强, 区国集, 陈发明, 等. 手部创伤及手术后早期肿胀的综合治疗[J]. *中华手外科杂志*, 2005, 21(2): 99-100.
- [20] 李强, 王丽. 552例注射用七叶皂苷钠致不良反应/事件及说明书对比分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(32): 4515-4516.
- [21] 夏旭东, 张雨, 王丽, 等. 1 149例注射用七叶皂苷钠ADR/ADE报告分析[J]. *中国药物评价*, 2015, 32(4): 215-220.
- [22] 谢晓燕, 李清芳, 张惠霞, 等. 505例注射用七叶皂苷钠不良反应的文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(4): 229-230.

(收稿日期:2017-12-01 修回日期:2018-05-18)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅