

脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死的疗效和安全性的系统评价

唐榕*, 胡文利, 陈路佳, 胡正波[#](解放军第452医院, 成都 610021)

中图分类号 R743.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2655-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.22

摘要 目的:系统评价脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死的疗效和安全性。方法:计算机检索SCI、Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊全文数据库、万方数据库中关于脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT),采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.14统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计975例患者。Meta分析结果显示,试验组神经功能缺损评分降幅[MD=-5.62, 95%CI(-6.80, -4.43), $P<0.000$]和独立生活能力评分升幅[MD=9.35, 95%CI(6.39, 12.32), $P<0.000$]均显著高于对照组;试验组治愈率[OR=1.85, 95%CI(1.28, 2.68), $P=0.001$]和有效率[OR=3.85, 95%CI(2.46, 6.02), $P<0.000$]亦显著高于对照组,差异有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.34, 95%CI(0.31, 5.70), $P=0.69$]。结论:脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死疗效与安全性均较好。由于纳入研究质量不高、样本量较小,该结论尚需更多大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 脑苷肌肽注射液;急性脑梗死;随机对照试验;系统评价;疗效;安全性

Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Combined with Conventional Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Systematic Review

TANG Rong, HU Wen-li, CHEN Lu-jia, HU Zheng-bo (No. 452 Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of Cattle encephalon glycoside and ignotin combined conventional treatment for acute cerebral infarction systematically. METHODS: Retrieved from SCI, Cochrane library, EMBASE, PubMed, CNKI, CBM and VIP, RCT about cattle encephalon glycoside and ignotin combined conventional treatment for acute cerebral infarction were collected. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.14 statistical software provided by Cochrane network. RESULTS: A total of 12 RCT were included, involving 975 patients. Meta-analysis showed that the decrease of CSS score [MD=-5.62, 95%CI(-6.80, -4.43), $P<0.000$] and the increase of BI score [MD=9.35, 95%CI(6.39, 12.32), $P<0.000$] in cattle encephalon glycoside and ignotin group were higher than in conventional control group; the cure rate [OR=1.85, 95%CI(1.28, 2.68), $P=0.001$] and effective rate [OR=3.85, 95%CI(2.46, 6.02), $P<0.000$] of cattle encephalon glycoside and ignotin group were higher than in conventional control group; there was statistical significance. No severe ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Cattle encephalon glycoside and ignotin combined with conventional treatment is effective and has good safety for acute cerebral infarction. However, due to low-quality and small-scale included studies, more large-scale and high-quality RCT are needed.

KEYWORDS Cattle encephalon glycoside and ignotin; Acute cerebral infarction; Randomized controlled trial; Systematic review; Efficacy; Safety

- *****
- [10] 吴庭安,林大任,王智辉,等.吉非替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效观察[J].中华全科医学,2012, 10(6): 893.
- [11] 肖颖,刘永亮,王海波,等.后程三维适形放疗联合吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌伴脑转移瘤的疗效[J].中国老年学杂志,2011, 31(10): 1 767.
- [12] 伊生勇,秦迎春.吉非替尼联合全脑放射治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察[J].河北联合大学学报,2012, 14(6): 831.
- [13] 周迪.厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究[D].长春:吉林大学,2013.
- [14] Fu H, Zhang XL, Xiao Y, et al. Evaluation of gefitinib plus radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(8): 524.
- [15] 刘小军,胡义德.非小细胞肺癌脑转移综合治疗进展[J].中华肺部疾病杂志,2012, 5(4): 371.
- [16] Bartolotti M, Franceschi E, Brandes AA. EGF receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2012, 12(11): 1 429.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:028-86590459。E-mail: 270749397@qq.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:028-86590459。E-mail: huzhengbo136@sohu.com

(收稿日期:2013-12-20 修回日期:2014-05-25)

脑梗死是致人类死亡的第二大原因,也是人类致残的主要原因,其病死率、致残率均较高,预后差、恢复困难,往往造成患者神经功能损伤,进而丧失劳动能力及生活自理能力。降低血液黏稠度、建立侧枝循环、减轻缺血引起的继发性损伤,促进神经功能恢复,是治疗脑梗死的关键^[1]。

脑苷肌肽注射液为复方制剂,主要成为多肽、多种神经节苷脂、游离氨基酸和核酸等,具有促进脑组织的新陈代谢,改善脑血液和脑代谢的功能,是临床上常用的神经功能保护药之一。其中,神经节苷脂为细胞膜表面的主要成分,可促进脑细胞的恢复,改善神经组织损伤,对脑细胞损伤后的修复和功能保护具有重要作用。

虽然已有多项研究观察了脑苷肌肽治疗急性脑梗死的疗效,其中1篇文献包含了13项研究,均系统评价了2005—2007年脑苷肌肽治疗急性脑梗死的疗效与安全性^[2],但该文献的对照组用药不一致,包含了空白对照、胞磷胆碱、复方丹参、丹参注射液、葛根素、脑蛋白水解物等,所得结论不能充分说明脑苷肌肽的疗效。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了脑苷肌肽注射液联合常规治疗方案治疗急性脑梗死的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT);无论是否采用盲法、是否发表;语言限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 急性脑梗死患者,均经头颅CT或MRI检查,符合《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[3],患者年龄、种族、性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者采用常规治疗;试验组患者在对照组常规治疗的基础上加用脑苷肌肽注射液。常规治疗包括休息,补充营养,降低血压,控制血糖,抗血小板聚集,调血脂,中药活血化瘀、通经活络,同时对症支持治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括:①神经功能缺损(CSS score decline)评分降幅、②独立生活能力(BI)评分升幅、③治愈率(Cure rate)、④有效率(Efficient rate);次要结局指标:⑤不良反应。

排除综述、基础或动物实验、治疗疾病为非目标疾病、试验组给予非脑苷肌肽、未设常规治疗,重复报道、明显伪造抄袭已发表临床试验设计的研究。

1.2 检索策略

计算机检索SCI、Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,检索时间均为建库至2013年12月。中文检索式为“脑苷肌肽”or“凯洛欣”and“急性脑梗死”or“急性缺血性脑卒中”and“随机对照试验”。英文检索式为“Cattle encephalon glycoside and igitin”and“Acute cerebral infarction”and“randomized controlled trail”等。

1.3 文献筛选

根据检索策略检索相关文献,并收集文献全文,然后详细检索同一个试验但由不同出版机构发表的报道,并剔除重复报道。由两名研究者各自独立地根据纳入标准,对初筛所得试验的标题、摘要和全文进行阅读、评估和筛选,把不符合纳入标准的研究剔除,并且在“排除研究原因”栏中陈述理由。然后进行交叉核对,意见不一致时通过讨论或征求第三位研

究者协调解决。

1.4 质量评价及资料提取

各研究人员对包括受试者特征、研究方法、干预措施和结果在内的数据进行提取,由两个相互独立的评价者把数据录入到数据提取表中,并通过讨论或者询问第三方的方式对所有的分歧进行慎重考虑。根据“Cochrane系统评价手册”5.0版推荐的方法,对随机方法、隐藏分组、盲法、不完整资料偏倚、选择性报道及其他偏倚来源进行评价。各个疗效判定指标的分析采用意向性分析。若纳入研究失访人数超过10%,需进一步分析失访原因。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.14统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度/危险比(Relative risk/Risk ratio, RR)或比值比(Odds ratio, OR)及其95%可信区间(Confidence intervals, CI)表示。对于计量资料,当各临床试验采用相同的测量工具进行测量时,计算加权均数差(Weighted mean difference, WMD)及其95%CI,否则计算标准化均数差(Standardized mean difference, SMD)及其95%CI。采用 χ^2 检验分析统计学异质性。若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型分析;若各研究间异质性显著($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$),则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 检索及筛选结果

按照检索策略共检索到原始文献114篇,去除重复文献52篇,阅读题目、摘要及全文后,最终纳入12篇文献^[4-15],合计975例患者。均为中文、RCT设计文献。

2.2 纳入研究基本信息

总计975例患者纳入本次系统评价。各研究样本量为26例~58例。CSS评分采用《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[3]。BI采用Barthel指数进行评定。疗效判断标准采用下列两项标准,满足其一即可:(1)根据两组患者治疗前后CSS评分评价临床疗效,评分减少91%~100%,病残程度0级,为痊愈;评分减少46%~90%,病残程度1~3级,为显著进步;评分减少18%~45%,为进步;评分减少17%以下,为无效。(2)根据两组患者治疗前后神经功能缺损度(ESS)评分评价临床疗效,增分率=(治疗后积分-治疗前积分)/治疗前积分 $\times 100%$ 。增分率为86%~100%为痊愈;46%~85%为显著进步,16%~45%为进步,16%以下为无效。有效率=(痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100%$ 。纳入研究基本信息详见表1。

2.3 纳入研究质量评价结果

所有研究为平行设计的RCT,无一篇文章对样本量进行预先计算。1项研究采用了随机数字表法进行隐藏分组^[4],1项研究采用双盲法进行临床试验设计^[5]。所有研究均描述了两组患者基线一致。纳入研究质量评价结果详见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 CSS评分降幅 7项研究报道了治疗前后CSS评分的变化^[8-10,12-15],合计513例患者。各研究间有统计学异质性($P=0.05, I^2=53%$),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者CSS评分降幅显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-5.62, 95%CI(-6.80, -4.43), $P<0.000$]。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	疗程, 周	干预措施		结局 指标
			试验组	对照组	
刘建民 ^[6] (2012)	40/35	4	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	②③④
杜秀兰 ^[5] (2008)	52/56	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 8 ml,qd	常规治疗	③④⑤
石颖新 ^[6] (2013)	40/40	4	常规治疗+脑苷肌肽注射液 6 ml,qd	常规治疗	④⑤
郑立冠 ^[7] (2013)	58/58	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 6 ml,qd	常规治疗	③④⑤
欧明亮 ^[8] (2012)	40/40	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①③④
杨琳 ^[9] (2012)	32/32	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①③④⑤
张琪 ^[10] (2011)	55/52	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①③④
谢屏东 ^[11] (2008)	43/40	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 12 ml,qd	常规治疗	①②⑤
许燕 ^[12] (2006)	41/41	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①
韩丹 ^[13] (2006)	30/30	3	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①⑤
唐兴江 ^[14] (2006)	26/26	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①
张薇薇 ^[15] (2006)	36/32	2	常规治疗+脑苷肌肽注射液 10 ml,qd	常规治疗	①②③④⑤

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	隐藏分组	盲法	不完整资料偏倚	选择性报告结果	其他偏倚来源
杜秀兰 ^[5] (2008)	是	未描述	双盲	完整	不清楚	不清楚
石颖新 ^[6] (2013)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
郑立冠 ^[7] (2013)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
欧明亮 ^[8] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
杨琳 ^[9] (2012)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
张琪 ^[10] (2011)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
谢屏东 ^[11] (2008)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
许燕 ^[12] (2006)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
韩丹 ^[13] (2006)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
唐兴江 ^[14] (2006)	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
张薇薇 ^[15] (2006)	是	未描述	未描述	完整	是	不清楚

应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=3.85,95%CI(2.46,6.02),P<0.000]。

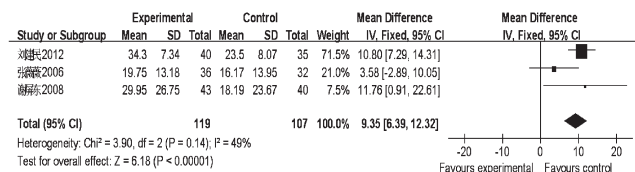


图2 两组患者BI评分升幅的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of BI score increase in 2 groups

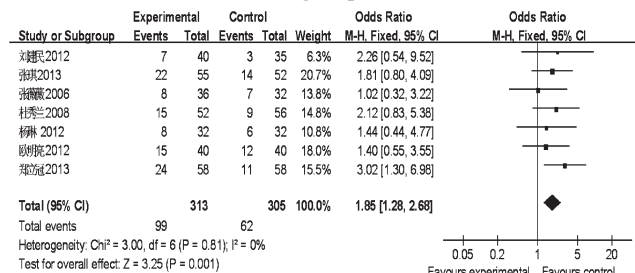


图3 两组患者治愈率的Meta分析森林图

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

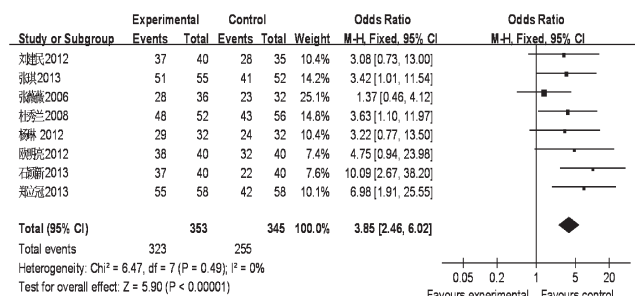


图4 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

2.4.5 不良反应发生率 5项研究报道了不良反应发生率^[5,9,11,13,15],合计383例患者。各研究间无统计学异质性(P=0.52,I²=0),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.34,95%CI(0.31,5.70),P=0.69]。

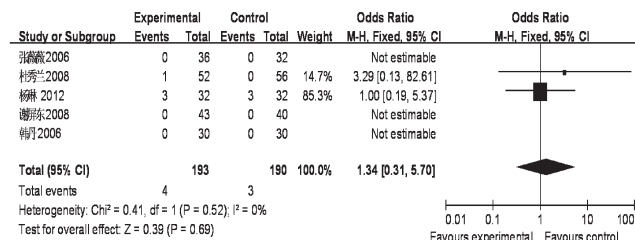


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.5 敏感性分析和发表偏倚评价

由于纳入的12项研究方法学质量不高,故采用每次去除1项试验后再重新统计的方法对本次Meta分析结果进行敏感性分析,详见表3。所有研究结果剔除前后比较差异均无统计学意义,提示本次Meta分析结果较稳定。以有效率为指标进行

图1 两组患者CSS评分降幅的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of CSS score decline in 2 groups

2.4.2 BI评分升幅 3项研究报道了治疗前后BI评分的变化^[4,11,15],合计226例患者。各研究间无统计学异质性(P=0.14,I²=49%),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者BI评分升幅显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=9.35,95%CI(6.39,12.32),P<0.000]。

2.4.3 治愈率 7项研究报道了治愈率^[4-5,7-10,15],合计618例患者。各研究间无统计学异质性(P=0.81,I²=0),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者治愈率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=1.85,95%CI(1.28,2.68),P=0.001]。

2.4.4 有效率 8项研究报道了有效率^[4-10,15],合计698例患者。各研究间无统计学异质性(P=0.49,I²=0),采用固定效

了倒漏斗图分析,详见图6。结果,图形显示不完全对称,提示可能存在发表偏倚。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Specific data of sensitivity analysis

去除研究及发表年份	结果
刘建明 ^[4] (2012)	OR=3.94,95%CI(2.46,6.31),P<0.000 01
杜秀兰 ^[9] (2008)	OR=3.89,95%CI(2.40,6.30),P<0.000 01
石颖新 ^[6] (2013)	OR=3.33,95%CI(2.06,5.38),P<0.000 01
郑立冠 ^[7] (2013)	OR=3.50,95%CI(2.17,5.65),P<0.000 01
欧明亮 ^[8] (2012)	OR=3.78,95%CI(2.37,6.02),P<0.000 01
杨琳 ^[10] (2012)	OR=3.92,95%CI(2.45,6.28),P<0.000 01
张琪 ^[11] (2013)	OR=3.92,95%CI(2.42,6.34),P<0.000 01
张薇薇 ^[15] (2006)	OR=4.68,95%CI(2.83,7.72),P<0.000 01

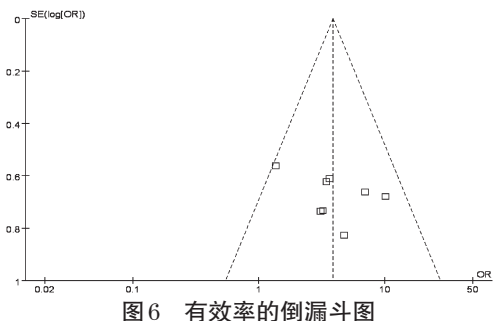


图6 有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of effective rate

3 讨论

脑苷肌肽注射液是由多肽、氨基酸、核酸等组成的复方制剂,含有丰富的神经节苷脂和天然生物活性多肽。其中,神经节苷脂是当今国际公认的能从根本上修复受损神经,促进神经再生,彻底恢复神经生理功能的一种特效物质^[5],具有促进神经生长因子(NGF)的突起再生作用,从而促进神经干细胞分化、轴突生长和突触形成,还可调节腺苷酸环化酶(AC)、三磷酸腺苷(ATP)酶、蛋白激酶等的活性,能维持有效的神经代谢、细胞膜的稳定,防止或改善神经组织损伤。另外,脑苷肌肽注射液还能够通过抑制病理性脂质过氧化反应,减少自由基产生,从而减轻脑水肿和神经细胞损伤^[10]。

本次Meta分析结果显示,试验组在改善急性脑梗死患者CSS评分、BI评分、治愈率、有效率等方面均显著优于对照组,差异具有统计学意义。提示脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死疗效较好。安全性方面,试验组患者不良反应发生率与对照组相当,仅有2项研究报道了脑苷肌肽注射液可能会引起过敏反应,包括皮疹、发冷、头晕,但反应较为轻微,并且可能与输注速度有关,减缓输注速度或对症治疗后可得到有效缓解,表明脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死具有良好的安全性。

本系统评价纳入研究较多,但各研究样本量较小,多数研究在研究设计、实施等方面仍存在缺陷。所有纳入的文献中,仅有1篇文章报道采用隐藏分组的方式进行了分组^[4],1篇文章报道使用了盲法^[5],故从整体来说,偏倚风险较高,可能影响研究结果的真实性和可靠性。因此,还需要进行大规模、多中

心、严格设计和实施的RCT进一步评价脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死的有效性及安全性。

近年来,多项研究均肯定了脑苷肌肽在急性脑梗死治疗中的作用,但脑苷肌肽在急性脑梗死患者中具体的作用机制以及脑苷肌肽对急性脑梗死的特定影响(从分子生物学、基因水平等方面来讲),仍需要进一步研究。本研究纳入的文献中,仅有极少部分文献比较了脑苷肌肽对体液中的神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响以及对血液流变学指标(包括全血比黏度、血浆比黏度、血小板聚集率等)的影响,这提示在以后的临床研究过程中,若能在这些方面提供更多种类、更多高质量的文献,将会有更完善的系统评价来为临床用药提供参考。

参考文献

- [1] 郭学莉.脑苷肌肽注射液联合疏血通注射液治疗急性脑梗死临床疗效观察[J].山西医药杂志,2013,42(10):1178.
- [2] 张玉秋.脑苷肌肽治疗急性缺血性脑卒中对照试验评价[J].药物流行病学杂志,2009,18(4):247.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准:1995[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381.
- [4] 刘建民.脑苷肌肽注射液对改善急性脑梗死患者神经功能的疗效观察[J].内蒙古中医药,2012(4):79.
- [5] 杜秀兰,方其超.脑苷肌肽联合葛根素治疗脑梗死52例临床分析[J].蚌埠医学院学报,2008,33(5):598.
- [6] 石颖新.奥扎格雷钠联合脑苷肌肽治疗脑梗塞40例[J].中国保健营养:中旬刊,2013(8):413.
- [7] 郑立冠.脑苷肌肽联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国临床研究,2013,26(8):777.
- [8] 欧明亮.脑苷肌肽治疗急性脑梗死的临床观察[J].中国老年学杂志,2012,32(4):806.
- [9] 杨琳,王恒敏.脑苷肌肽联合丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死临床疗效观察[J].中国生化药物杂志,2012,33(6):883.
- [10] 张琪,陈晓光.脑苷肌肽治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国基层医药,2011,18(1):65.
- [11] 谢屏东,杨红莉.两种药物伍用治疗脑梗死的临床疗效及安全性比较[J].中国热带医学,2008,8(1):57.
- [12] 许燕,王培福.脑苷肌肽对急性脑梗死患者血清NSE及神经功能的影响[J].中国现代医药杂志,2006,8(8):99.
- [13] 韩丹.神经节苷脂治疗急性重症脑梗死疗效观察[J].中国误诊学杂志,2006,6(19):3718.
- [14] 唐兴江,陈华容.脑苷肌肽联合早期针刺治疗急性脑梗死患者的临床疗效[J].华西药学杂志,2006,21(5):496.
- [15] 张微微,闵连秋.神经保护剂对治疗脑梗死患者神经功能康复的影响[C]//2006天坛国际脑血管病会议论文集.北京:2006:335.

(收稿日期:2014-01-24 修回日期:2014-06-09)