

甘油果糖注射液对比甘露醇注射液治疗脑水肿疗效和安全性的Meta分析^Δ

黎明丽^{1*}, 宋薇¹, 胡汉昆², 刘萍², 刘薇芝², 李玲^{1#}(1.武汉大学医院, 武汉 430071; 2.武汉大学中南医院药学部, 武汉 430072)

中图分类号 R742.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4140-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.04

摘要 目的:系统评价甘油果糖注射液对比甘露醇注射液治疗脑水肿的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库,全面收集甘油果糖注射液(试验组)对比甘露醇注射液(对照组)治疗脑水肿的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,包括1 174例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率、缓解颅内高压有效率、神经功能损伤改善率、降压幅度与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);试验组患者降压起效时间[MD=0.19, 95%CI(0.03, 0.35), $P=0.02$]、作用高峰时间[MD=-0.74, 95%CI(-0.94, -0.54), $P<0.000$]、作用持续时间[MD=1.58, 95%CI(0.80, 2.35), $P<0.000$]和肾功能损伤发生率[RR=0.31, 95%CI(0.21, 0.44), $P<0.000$]均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义;试验组患者除了皮疹发生率与对照组相当以外,其余各项不良反应发生率均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:甘油果糖注射液治疗脑水肿在降低患者颅内压及修复神经损伤方面的疗效与甘露醇注射液相当,但前者起效较快、作用更持久稳定,安全性更好。由于纳入研究的质量不高、存在异质性等多种因素的影响,该结论有待高质量、大样本的长期RCT进一步验证。

关键词 甘油果糖注射液;甘露醇注射液;脑水肿;Meta分析;疗效;安全性

Therapeutic Efficacy and Safety of Glycerol and Fructose Injection vs. Mannitol Injection in the Treatment of Cerebral Edema: A Meta-analysis

LI Ming-li¹, SONG Wei¹, HU Han-kun², LIU Ping², LIU Wei-zhi², LI Ling¹(1.Wuhan University Hospital, Wuhan 430071, China; 2.Dept. of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of Glycerol and fructose injection vs. Mannitol injection in the treatment of cerebral edema systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane library, Chinese journal full-text database, Chinese scientific journals database, Wanfang database, according to the inclusion and exclusion criteria, developing search strategies, randomized controlled trials (RCT) about Glycerol and fructose injection (trial group) vs. Mannitol injection (control group) in the treatment of cerebral edema for cerebral edema were collected. After evaluating the quality of included studies and extracting data, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software. RESULTS: A total of 10 RCTs were included, involving 1 174 patients. Meta-analysis showed that: the total effective rate, effective rate of relieving intracranial hypertension, the rate of nerve injury improvement and blood pressure amplitude of trial group had no statistical significance ($P>0.05$), compared with control group; onset time of lowering blood pressure [MD=0.19, 95%CI(0.03, 0.35), $P=0.02$], peak hour[MD=-0.74, 95%CI(-0.94, -0.54), $P<0.000$], duration of lowering blood pressure[MD=1.58, 95%CI(0.80, 2.35), $P<0.000$] and the incidence of renal injury [RR=0.31, 95%CI(0.21, 0.44), $P<0.000$] of trial group were significantly better than those of control group; there was statistical significance. The incidence of rash in trial group was similar to control group, but the incidence of other ADR was significantly lower than control group; there was statistical significance ($P<0.01$). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of Glycerol and fructose injection is similar to that of Mannitol injection in reducing intracranial pressure and relieving nerve injury, but the former works rapidly and steadily and has better safety. Due to low quality of included studies, heterogeneity and various factors, the above conclusions need to be validated by high quality and large-scale RCTs.

KEYWORDS Glycerol and fructose injection; Mannitol injection; Cerebral edema; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

脑水肿指脑组织液体增加导致脑的容积增大,是引起颅

Δ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04)

* 副主任医师。研究方向:糖尿病及内分泌疾病。电话:027-68772154。E-mail:1902307606@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:027-68772154。E-mail:906914185@qq.com

内压增高最常见的因素,也是脑血管病、颅内占位性病变、颅脑损伤和炎症等引起神经功能障碍的主要病理生理改变。该病是临床上的常见疾病,一般预后差、致残率高、致死率也高^[1-2]。临床上对脑水肿的控制是脑血管疾病治疗的核心环节,其中最主要的措施是脱水治疗。常用的脱水剂甘露醇虽具有强力脱水作用,但因其导致的肾损害及电解质紊乱问题

较明显^[3-4],使之临床使用受限。近年来临床开始使用的甘油果糖注射液具有较明显的降颅压作用,正受到日益广泛的关注。

甘油果糖注射液是新型高渗透性脱水剂,主要成分是甘油、果糖、氯化钠、注射用水等,临床上主要用于治疗脑血管病、脑外伤、脑肿瘤、颅内炎症及其他原因引起的急、慢性颅内压增高和脑水肿等症。虽然国内对甘油果糖注射液治疗脑水肿的临床研究已有较多报道,但各研究较为分散,结论可信度不高。因此,本研究采用Meta分析的方法就甘油果糖注射液对比甘露醇注射液治疗脑水肿的疗效和安全性进行系统评价,以为临床治疗提供循证参考。

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(Randomized controlled trial, RCT),语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 根据病史、临床症状,结合颅脑CT扫描,符合早期脑水肿诊断标准^[5]。排除对受试药物过敏的患者、精神病患者及肾功能不全者。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予控制血压、抑制血小板聚集、活血化瘀、维持电解质平衡等常规治疗。在此基础上,试验组患者给予甘油果糖注射液 250 ml,静脉滴注,每天1~2次;对照组患者给予甘露醇注射液 250 ml,静脉滴注,每天2~3次。两组疗程均为7~14 d。

1.1.4 结局指标 有效性指标包括:①治疗脑水肿的总有效率,②缓解颅内高压有效率,③神经功能损伤改善率,④降压作用(降压起效时间、作用高峰时间、作用持续时间、降压幅度);安全性指标包括:⑤肾功能损伤发生率,⑥各种类型的不良反应发生率[少尿、血钾<3.5 mmol/L或者>6.0 mmol/L、蛋白尿、血清尿素氮(BUN)>7.0 mmol/L、血清肌酐(CR)>133 μmol/L、皮疹等]。

1.2 文献检索和筛选

以“glycerol and fructose injection”“cerebral edema”为检索

词检索PubMed、Cochrane Library;以“甘油果糖”“脑水肿”为检索词检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至2013年11月。使用主题词和关键词联合检索,不能确定的获取全文后进行判断,筛选后再进行交叉核对。

1.3 数据提取和质量评价

由两位研究员通过同一表格进行质量评价和资料提取,之后对数据进行交叉核对整理。文献质量评价参考“Cochrane系统评价员手册”关于RCT的质量评价标准进行。评价指标包括:随机方法正确与否、分配隐藏实现与否、盲法实施与否、数据丢失与否及其他。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。统计学异质性采用 q 检验,检验水准设为 $\alpha=0.10$,对没有异质性($P>0.10, I^2<50%$)的研究采用固定效应模型分析,对有异质性($P\leq 0.10, I^2\geq 50%$)的研究采用随机效应模型分析。分类变量采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示;连续变量采用标准差(MD)及其95%CI表示,进行效应量合并分析。必要时进行敏感性分析和发表偏倚分析。若临床试验提供的数据不能进行Meta分析时,则只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

通过检索、筛选共纳入10项RCT^[6-15],合计1174例患者。6项研究比较了两组患者的总有效率^[6-10,14];4项研究比较了两组患者的缓解颅内高压有效率^[6-7,14-15];3项研究比较了两组患者的神经功能损伤改善率^[6-8];2项研究比较了两组患者的降压作用^[9,13];8项研究报道了两组患者肾功能损伤发生率^[6,8-9,11-15]。所有纳入研究均报道基线情况一致,对照组与试验组患者具有可比性。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 纳入研究方法学质量评价结果

纳入的研究中有2项报道了随机方法^[6,8],1项采用了按就

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者	发表年份	组别	例数	年龄,岁	干预措施	疗程,d	退出与失访,例	结局指标
章成健 ^[6]	1999	试验组	89	63.5	10%甘油果糖注射液250 ml,重度者tid,中轻度者bid,静脉滴注	14	2	①②③④⑤
		对照组	89	62.8	20%甘露醇注射液250 ml,重度者tid,中轻度者bid,静脉滴注		7	
狄会峰 ^[7]	2009	试验组	120	61.7±5.8	甘油果糖注射液250 ml,bid	14		①②③⑥
		对照组	120		甘露醇注射液125 ml,bid			
高路 ^[8]	2003	试验组	89	65.6	甘油果糖注射液250 ml,重度者bid,中轻度者qd	10	3	①③④⑥
		对照组	89	62.8	20%甘露醇注射液250 ml,重度者tid,中轻度者bid		5	
顾国民 ^[9]	2005	试验组	29	18~65	甘油果糖注射液250 ml,bid	3~7		①④⑤⑥
		对照组	27		甘露醇注射液125 ml,bid			
李士平 ^[10]	2013	试验组	60	65.12±6.23	20%甘油果糖注射液250~500 ml,qd~bid	14		①
		对照组	60		20%甘露醇注射液125~150 ml,qd			
范大公 ^[11]	2007	试验组	20	62.3	甘油果糖注射液250 ml,qd~bid	7~10		④⑥
		对照组	20		甘露醇注射液125 ml,qd~bid			
王大伟 ^[12]	2009	试验组	55	55.9±14.2	甘油果糖注射液250 ml,qd~bid	15		④⑥
		对照组	55		甘露醇注射液125 ml,qd~bid			
赵明 ^[13]	2007	试验组	34	46	甘油果糖注射液250 ml,tid	10		④⑤
		对照组	32		20%甘露醇注射液250 ml,tid			
徐瑞珍 ^[14]	2012	试验组	45	64.5	甘油果糖注射液250 ml,重度者bid,中轻度者qd	10	2	①②④⑥
		对照组	51	62.6	20%甘露醇注射液250 ml,重度者tid,中轻度者bid		3	
彭文导 ^[15]	2013	试验组	45	64.6	甘油果糖注射液250 ml,qd~bid	7~10		②④
		对照组	45	67.2	甘露醇注射液125 ml,qd~bid			

诊顺序分组的方法^[10],其余各项研究均自称采用随机分组,但未详细描述具体的随机方法。所有研究均未说明是否采用分配隐藏,有3项研究实施了盲法^[7-9],所有研究均描述了无选择性报告,但结果不清楚。纳入研究方法学质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

第一作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	是否存在不完整资料偏倚	是否存在选择性报道结果	是否存在其他偏倚
章成健 ^[8]	1999	随机抽样分组	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚
狄会峰 ^[7]	2009	随机	未提及	单盲	不清楚	否	不清楚
高路 ^[9]	2003	分层均衡随机法	未提及	双盲	不清楚	否	不清楚
顾国民 ^[8]	2005	随机	未提及	双盲	不清楚	否	不清楚
李士平 ^[10]	2013	就诊顺序	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚
范大公 ^[11]	2007	随机	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚
王大伟 ^[12]	2009	随机	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚
赵明 ^[13]	2007	随机	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚
徐瑞珍 ^[4]	2012	随机	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚
彭文导 ^[5]	2013	随机	未提及	未提及	不清楚	否	不清楚

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 6项研究报道了总有效率^[6-10,14],各研究间无异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率虽然较对照组有所增加,但两组比较差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI(0.99, 1.09), $P=0.10$]。

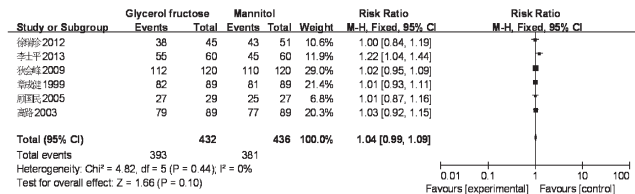


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

2.3.2 缓解颅内高压有效率 4项研究报道了缓解颅内高压有效率^[6-7,14-15],各研究间无异质性($P=0.95, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者缓解颅内高压有效性与对照组相当,两组比较差异无统计学意义[RR=1.02, 95% CI(0.96, 1.08), $P=0.52$]。

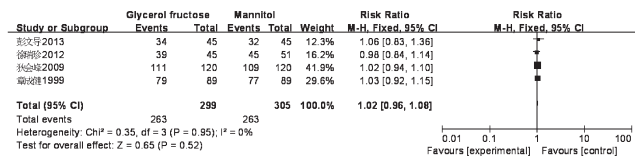


图2 两组患者缓解颅内高压有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of effective rate of relieve intracranial hypertension in 2 groups

2.3.3 神经功能损伤改善率 3项研究报道了神经功能损伤改善率^[6-8],各研究间无异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者神经功能损伤改善率虽然较对照组有所增加,但两组比较差异无统计学意义[RR=1.03, 95% CI(0.99, 1.07), $P=0.18$]。

2.3.4 降压作用 2项研究报道了降压作用^[9,13],包括降压起效时间、作用高峰时间、作用持续时间和降压幅度,Meta分析

结果详见表3和图4。

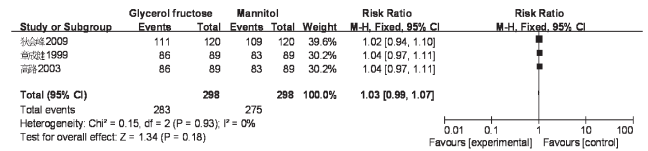


图3 两组患者神经功能损伤改善率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the rate of nerve injury improvement in 2 groups

表3 降压作用的Meta分析结果

指标	报道文献个数	例数	合并分析模型	MD(95% CI)	P
降压起效时间	2 ^[9,13]	122	固定效应模型	0.19(0.03, 0.35)	0.02
作用高峰时间	2 ^[9,13]	122	固定效应模型	-0.74(-0.94, -0.54)	<0.000
作用持续时间	2 ^[9,13]	122	固定效应模型	1.58(0.80, 2.35)	<0.000
降压幅度	2 ^[9,13]	122	固定效应模型	-1.42(-3.87, 1.04)	0.26

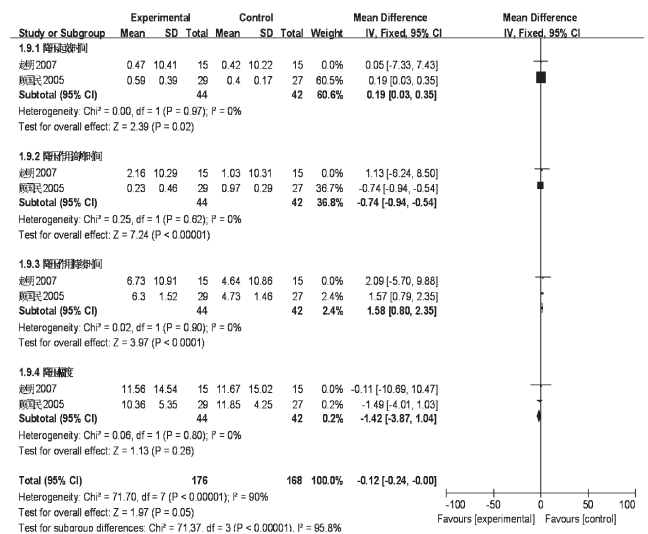


图4 两组患者降压作用的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of antihypertensive effect in 2 groups

2.3.5 肾功能损伤发生率 8项研究报道了肾功能损伤发生率,合计124例,其中试验组29例,对照组95例^[6,8-9,11-15],各研究间无异质性($P=0.72, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者肾功能损伤发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.31, 95% CI(0.21, 0.44), $P<0.000$]。

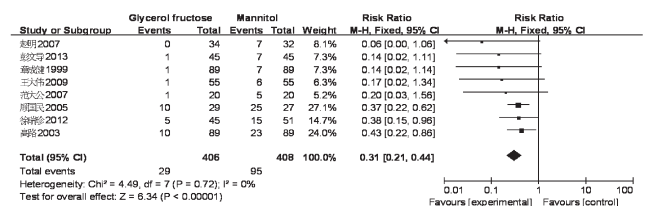


图5 两组患者肾功能损伤发生率的Meta分析森林图

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

2.3.6 不良反应发生率 对纳入研究报道的主要的不良反应(Adverse drug reactions, ADR)发生率进行Meta分析,结果见表4。Meta分析结果显示,试验组患者除了皮疹的发生率与对照组相当以外,少尿、血钾、蛋白尿、血清BUN和CR异常的发

生率均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义。

表4 主要不良反应的Meta分析结果
Tab 4 Meta-analysis of main ADR

安全性指标	报道文献个数	例数	合并分析模型	RR(95%CI)	P
少尿	2 ^[8-9]	234	固定效应模型	0.02(0.00,0.18)	<0.01
血钾	3 ^[8-9,14]	330	固定效应模型	0.29(0.18,0.45)	<0.01
蛋白尿	3 ^[8-9,14]	330	固定效应模型	0.45(0.30,0.68)	<0.01
血清BUN异常	5 ^[8-9,11-12,14]	480	固定效应模型	0.37(0.25,0.55)	<0.01
血清CR异常	5 ^[8-9,11-12,14]	480	固定效应模型	0.37(0.25,0.56)	<0.01
皮疹	1 ^[7]	240	固定效应模型	0.67(0.11,3.92)	0.65

2.4 发表偏倚

选择总有效率为指标,以总有效率升高的RR值为横坐标,以SE(log[RR])为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图6。结果显示,图形基本对称,提示无明显发表偏倚。

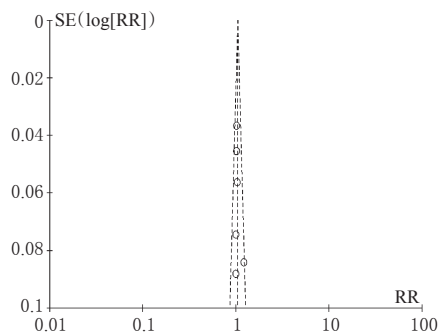


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of total effective rate

3 讨论

本次系统评价结果显示,甘油果糖注射液治疗脑水肿的总有效率、缓解颅内高压有效率、神经功能损伤改善率与甘露醇注射液效果相当,两者比较差异无统计学意义,但是在降压作用的比较上,前者作用持续时间长、效果更稳定。还有1项研究观察了患者的血液流变学状态,结果发现甘油果糖注射液对患者血液流变学的改善优于甘露醇注射液^[16]。安全性方面,前者的不良反应发生率显著低于后者,通过比较患者治疗前后的尿量、血钾、尿蛋白、血BUN、血CR等指标可以看出,甘露醇注射液在使用后相对更易造成患者肾功能损伤、电解质紊乱和反跳现象,两者比较差异有统计学意义。

甘油果糖注射液的渗透压是人体血浆的7倍,经静脉输液后能提高血浆渗透压,在血浆和脑之间形成渗透压梯度,使水从脑转向血浆,从而使脑组织脱水,并使脑脊液的产生减少,降低颅内压,消除脑水肿。临床使用甘油果糖注射液脱水有以下优点:(1)能有效地消除脑水肿,降低颅内压^[17],起效时间虽然稍显缓慢,但持续时间长,作用稳定,在脑细胞内浓度较低,不易出现反跳。(2)利尿作用小,不产生水、电解质紊乱^[18],对肾功能的影响小,尤其适用于肾功能障碍及需要长期脱水降颅内压的患者。(3)能清除氧自由基^[19],起到降低血浆中游离脂肪酸及酮体含量的作用^[20]。(4)其中的果糖为单糖,不增加血液中血糖量,对患者血糖影响很小。(5)为高能量输液,在体内代谢成水和二氧化碳,产生热量^[19],促进脑代谢,增加脑细胞活力^[17]。(6)能更好地改善脑外伤后的血液流变学状态和降低血黏度,发挥对脑水肿和继发性脑损害的保护作用。一般的脑血管类疾病患者多为老年人,常伴随有高血压、动脉硬化、糖尿病等疾病,患者本身已有一定程度肾损害,使用甘露醇注射液后会进一步加重患者的肾脏损害。换用甘油果糖注射液,

可增强疗效,避免肾脏损害、电解质紊乱和反跳现象的发生。

综上所述,甘油果糖注射液治疗脑水肿在降低患者颅内压及修复神经损伤方面的疗效与甘露醇注射液相当,但前者起效较快、作用更持久稳定,安全性更好。但是,本研究受到纳入研究质量低、存在异质性等多种因素的影响,结论有一定的局限性。因此,建议今后设计多中心、大样本的RCT,长期随访,并注意采用正确的随机方法、分配隐藏方案及盲法、报告失访情况,以减少选择性、实施性、测量性等各种偏倚。

参考文献

- [1] 张垚,师桂萍,潘登.大面积脑梗死42例病因、治疗及预后回顾性分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,20(1):68.
- [2] 谭子虎,陈婕.23例大面积脑梗死患者死亡原因分析[J].中风与神经疾病杂志,2011,18(1):26.
- [3] 史家栋.使用大剂量甘露醇后引起急性肾功能衰竭[J].中华肾脏病杂志,2008,1(4):55.
- [4] 吴晓学,赵庆丰,吴娱.甘露醇应用于脑出血急性期临床观察[J].当代医学,2011,17(10):8.
- [5] 中华神经科学会.各类脑血管病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(5):379.
- [6] 章成健,陈明华,陈如都,等.复方甘油与甘露醇治疗脑梗塞急性期178例对比分析[J].医学文选,1999,18(2):137.
- [7] 狄会峰,邢军,董传海.甘露醇与甘油果糖治疗脑出血后脑水肿的药物经济学分析[J].医学信息,2009,1(12):74.
- [8] 高路,路燕平,许玉玲.甘油果糖与甘露醇治疗脑水肿的临床评价[J].医学理论与实践,2003,16(5):541.
- [9] 顾国民.甘油果糖与甘露醇治疗脑水肿疗效比较[J].江苏药学与临床研究,2005,13(1):36.
- [10] 李士平,李林涛.甘油果糖在脑梗死的早期脑水肿治疗效果分析[J].中国当代医药,2013,20(12):97.
- [11] 范大公.甘油果糖注射液和甘露醇用于缺血性脑梗塞的疗效比较[J].中国药业,2007,16(9):53.
- [12] 王大伟.甘油果糖注射液和甘露醇注射液治疗急性脑梗死疗效比较[J].现代中西医结合杂志,2009,18(8):873.
- [13] 赵明,万予,新刘璐.甘油果糖注射液治疗颅内高压症的临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(6):43.
- [14] 徐瑞珍.甘油果糖治疗急性期脑出血疗效观察[J].当代医学,2012,18(5):268.
- [15] 彭文导.甘油果糖与甘露醇治疗急性缺血性脑梗死的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(4):31.
- [16] Qian DX, Huang DJ, Guo BP. Effect of glycerol fructose on hemorrhheologic properties after brain injury[J]. Zhongguo Linchuang Kangfu, 2004,8(22):4518.
- [17] 杨树源.甘油果糖注射液降低颅内压的临床观察[J].中华神经外科杂志,1994,10(5):272.
- [18] 铁桐荪.利尿剂引起的肾功能损害[J].中华内科杂志,1985,24(1):46.
- [19] 杨蓉,吴艳伟,朱旭.脑出血急性期脱水治疗临床观察[J].现代诊断与治疗,2008,19(1):54.
- [20] Node Y, Nakazawa S. Clinical study of mannitol and glycerol on raised intracranial pressure and on their rebound phenomenon[J]. Adv Neurol, 1990,52:359.

(收稿日期:2014-03-07 修回日期:2014-10-11)