

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.02.009

方法学与临床评价

灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死有效性和安全性的随机对照试验系统评价和 Meta 分析

赵君^{1,2}, 张允岭³, 支英杰¹, 赵晖⁴, 廖星^{*}, 于丹丹¹

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院针灸研究所; 3. 中国中医科学院西苑医院; 4. 中国中医科学院)

摘要 目的 系统评价灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死 (ACI) 的有效性和安全性。方法 检索国内外 8 个电子数据库及 ClinicalTrials 临床注册系统, 纳入灯盏花素注射剂治疗 ACI 的随机对照试验。根据 Cochrane Handbook 5.1.0 评价标准进行文献筛选、资料提取和质量评价, 对最终纳入研究的 [中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表 (CSS) 和美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS)] 总有效率、死亡率、神经功能缺损评分进行 Meta 分析, 并采用 GRADE 系统对关键结局指标证据质量和等级推荐进行分级。结果 共纳入 30 项研究, 其方法学质量普遍偏低。Meta 分析显示, 在总有效率方面, 灯盏花素注射剂联合常规西药治疗优于常规西药治疗 [$RR_{CSS} = 1.28, 95\% CI (1.22, 1.34), P < 0.001$; $RR_{NIHSS} = 1.16, 95\% CI (1.07, 1.25), P < 0.03$]; 灯盏花素注射剂联合常规西药治疗优于维脑路通联合常规西药治疗 [$RR = 1.36, 95\% CI (1.26, 1.45), P < 0.001$]。在死亡率方面, 灯盏花素注射剂联合常规西药治疗在 14 天 (急性期) 的死亡率低于常规西药治疗 [$RR = 0.31, 95\% CI (0.10, 0.93), P = 0.04$]。GRADE 系统显示总有效率及死亡率的证据级别为低级别, 推荐强度为弱推荐。灯盏花素注射剂的不良反应主要表现为面部潮红、轻度头晕, 患者均耐受, 不影响治疗。结论 灯盏花素注射剂联合常规西药治疗 ACI 有一定的疗效, 能降低 14 天死亡率, 且不良反应较小。但纳入研究质量不高, 尚需更多设计严谨、高质量、多中心随机双盲对照试验以增加证据强度。

关键词 急性脑梗死; 灯盏花素注射剂; 系统评价; Meta 分析; GRADE 证据评级

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是由各种原因所致的脑局部血液突然供应障碍, 脑组织缺血、缺氧导致软化坏死, 进而产生相应的神经功能缺损的一类临床综合征^[1]。ACI 是最常见的脑卒中类型, 约占 60% ~ 80%, 具有高发病率、高病死率、高致残率的特点^[2]。相关研究显示, 我国住院 ACI 患者发病后 1 个月病死率为 3.3% ~ 5.2%, 一年病死率为 11.4% ~ 15.4%, 死亡/残疾率为 33.4% ~ 44.6%^[3]。因此, ACI 的早期诊断、早期治疗一直受到医学界的重视。西医治疗 ACI 采用一般治疗 (如维持生命体征、处理并发症) 和特殊治疗 (如溶栓、抗血小板聚集、抗凝血、降低纤维蛋白原、扩充血容量及神经保护

等)^[4]。随着现代技术的不断发展和应用, 中药注射剂在心脑血管病中的应用越来越广泛。灯盏花素注射剂 (以下简称灯盏花素) 作为活血化瘀类中药注射剂, 治疗脑梗死具有独特的优势, 能抗血小板聚集、抗血栓, 减轻自由基生成, 增加脑血流量, 改善脑循环, 保护脑细胞等^[5-7]。本研究对灯盏花素治疗 ACI 的随机对照试验 (RCT) 进行评价和推荐, 以期为该药的临床治疗方案提供准确的决策证据支撑。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1) 研究类型: RCT。2) 研究对象: 西医诊断为 ACI。3) 干预措施: 试验组为灯盏花素, 包含灯盏花素注射剂 (水针) 和注射用灯盏花素 (粉针), 单用或者联合常规西药治疗; 对照组为常规

基金项目: 国家自然科学基金 (81774159)

* 通讯作者: okfrom2008@hotmail.com

西药治疗。4) 结局指标: 总有效率、死亡率、神经功能缺损评分、不良反应。在疗效评价标准一致的情况下使用的总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.2 排除标准

1) 数据不完整或有严重错误; 2) 无法获取全文; 3) 重复发表或数据重复; 4) 样本量 < 100 例; 5) 用药途径为非静脉滴注者; 6) 多臂试验非常规西药干预且研究数量小于 6 个。

1.3 检索策略

检索国内外 8 个数据库: 中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据库、中国生物医学数据库 (SinoMed)、Embase、Medline、Web of Science、Cochrane Library, 并查询 clinicaltrials.gov 临床注册系统。中文采用篇名、关键字、摘要及全文的方式进行检索, 检索词主要为灯盏花素、随机等; 英文采用主题词、自由词进行检索, 检索词主要为 breviscapine, deng zhan hua, dengzhanhua, randomized controlled trial, clinical trials, randomized, placebo, trial, randomly 等。

1.4 文献筛选与数据管理

由 2 位研究者初步检索相关文献, 将其导入 NoteExpress 文献管理软件自动查重, 查重后剩余的文献通过阅读标题、摘要进行初筛, 下载全文后, 根据上述纳入和排除标准再进一步排除不合格的文献。对难以确定是否纳入的文献, 通过讨论或由第三方裁决。

1.5 资料提取与质量评价

采用 Excel 2016 建立资料提取表提取资料, 具体项目主要包括: 研究文献的方法学特征、人口学基线、诊断标准、干预措施、结局测量和评价指标等。资料提取和方法学质量由 2 名研究人员分别完成, 意见不一致时通过讨论或由第 3 位研究人员解决。文献质量根据 Cochrane Reviewers Handbook 5.1.0 中的偏倚风险评估工具进行评价。

1.6 证据质量及推荐等级

基于系统评价的结果, 应用 GRADE 系统推荐方法评价证据质量及推荐等级, 质量等级分为非常低、低、中、高, 并采用 GRADEpro 3.6.1 软件进行编辑、分析。

1.7 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (RR), 计量资料采用均数差

(MD) 或标准化均数差 (SMD) 作为治疗效应, 各效应值设 95% 可信区间 (CI)。以 I^2 检验评估统计学异质性: 若 $I^2 \leq 50\%$, 认为统计学同质性好, 采用固定效应模型; 若 $I^2 > 50\%$, 说明统计学异质性较大, 进行敏感性分析或亚组分析, 找出异质性原因, 在 $I^2 < 75\%$ 的情况下采用随机效应模型; 若 $I^2 \geq 75\%$, 研究不适合做 Meta 分析, 则进行描述性分析。若某结局指标的文献 ≥ 10 篇, 采用漏斗图检验发表性偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

初步检索 4292 篇相关文献, 剔除重复文献 2467 篇, 阅读题目和摘要后剔除 1637 篇, 剩余 188 篇作为全文评估, 进一步阅读全文剔除不符合纳入排除标准的文献 158 篇, 最终纳入 30 篇^[5-34], 总样本量为 4177 例。文献特征如表 1 所示。

2.2 纳入研究的基本信息

由于干预措施复杂多样, 为了便于分析, 将溶栓、抗凝血、抗血小板聚集、脑保护剂、降血压、降血脂等治疗归为常规西药治疗。21 项研究^[5-12, 14-20, 22-25, 27-28]为常规西药治疗 + 灯盏花素与常规西药相比较, 9 项研究^[13, 21, 26, 29-34]为常规西药 + 灯盏花素与常规西药 + 维脑路通相比较。3 项研究^[5-6, 8]采用美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS)^[35], 8 项研究^[7, 10, 15-18, 20, 24]采用中国卒中临床神经功能缺损程度评分量表 (CSS)^[36], 1 项研究^[37]采用其他神经功能缺损程度评分标准。28 项研究^[5-14, 16-29, 31-34]报告了总有效率, 其中 23 项研究^[5-14, 17-21, 23-26, 28-29, 31-32]采用全国第四次脑血管会议所制定的临床疗效评分标准^[37], 4 项研究^[16, 22, 33-34]采用其他疗效标准, 1 项研究^[27]未提及疗效标准。

2.3 纳入研究质量评价

1 项研究^[10]报告了随访情况, 1 项研究^[3]采用随机数字表法, 1 项研究^[29]采用随机抽样法, 2 项研究^[17, 27]按入院顺序随机, 其余研究仅提及随机; 1 项研究^[24]仅提及单盲, 1 项研究^[32]为开放性研究, 其他研究均未提及盲法及分配隐藏; 2 项研究^[26, 32]未报告预先指定的指标, 8 项研究^[9, 14-16, 18, 25, 29, 34]信息不全, 难以判断是否存在选择性报告结果, 其他 20 项研究均报告了预先指定的结局指标。

表 1 灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死患者随机对照试验的文献基本特征

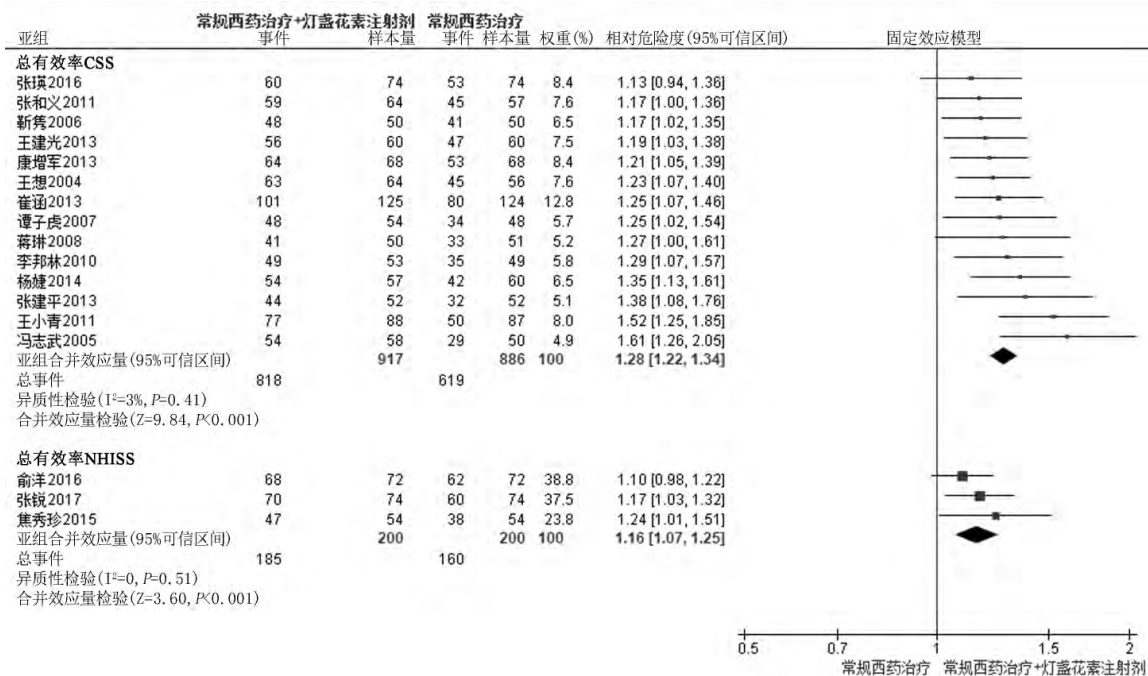
纳入研究	性别(例,男/女) 试验组 对照组	年龄(岁,试验组/对照组)	对照组	试验组	疗程 (d)	结局指标
张锐 2017 ^[8]	78	70	52 ~ 73	CWM	CWM + DZHS 25 mg	14 ①③
俞洋 2016 ^[8]	41/31	40/32	33 ~ 81/34 ~ 80	CWM	CWM + DZHS 50 mg	15 ①③④
张瑛 2016 ^[8]	41/33	43/31	49 ~ 82/50 ~ 80	CWM	CWM + DZHS 50 mg	14 ①②③
焦秀珍 2015 ^[8]	32/22	30/24	54 ~ 77/56 ~ 75	CWM	CWM + DZHS 15 ml	28 ①③
杨婕 2014 ^[8]	31/26	33/27	64.1 ± 4.2/63.5 ± 5.4	CWM	CWM + DZHS 20 ml	20 ①②
崔涵 2013 ^[14]	125	124	-	CWM	CWM + DZHS 40 mg	30 ①③
康增军 2013 ^[14]	39/29	42/26	45 ~ 76/47 ~ 77	CWM	CWM + DZHS 50 mg	14 ①
王建光 2013 ^[14]	36/24	34/26	50 ~ 80/49 ~ 81	CWM	CWM + DZHS 15 ml	28 ①
王宗喜 2013 ^[14]	39/21	33/27	38 ~ 75/41 ~ 81	CWM + 维脑路通 800 mg	CWM + DZHS 60 mg	14 ①④
张建平 2013 ^[14]	30/22	32/20	65 ~ 85/60 ~ 85	CWM	CWM + DZHS 40 mg	14 ①③
张振艳 2013 ^[14]	46/26	41/27	58/56	CWM	CWM + DZHS 50 mg	14 ③
窦雪琳 2011 ^[14]	38/22	39/21	42 ~ 79/43 ~ 79	CWM	CWM + DZHS 20 mg	14 ①③④
王小青 2011 ^[14]	48/40	46/41	43 ~ 77/43 ~ 78	CWM	CWM + DZHS 20 ml	15 ①③④
张和义 2011 ^[14]	43/21	38/19	52 ~ 79/51 ~ 77	CWM	CWM + DZHS 30 ml	14 ①③
李邦林 2010 ^[14]	29/24	27/22	57 ~ 78/56 ~ 79	CWM	CWM + DZHS 100 mg	14 ①
蒋琳 2008 ^[24]	54	47	51 ~ 85	CWM	CWM + DZHS 50 mg	14 ①③④
史清华 2008 ^[24]	54	66	48 ~ 80	CWM + 维脑路通 1000 mg	CWM + DZHS 50 mg	20 ①④
张润宁 2008 ^[24]	64/24	48/22	40 ~ 87/41 ~ 89	CWM	CWM + DZHS 40 mg	15 ①
谭子虎 2007 ^[24]	28/26	26/22	31 ~ 75/32 ~ 74	CWM	CWM + DZHS 100 mg	10 ①
靳隽 2006 ^[24]	28/22	26/24	39 ~ 72/38 ~ 73	CWM	CWM + DZHS 15 ml	15 ①④
冯志武 2005 ^[24]	39/19	33/17	45 ~ 78/49 ~ 76	CWM	CWM + DZHS 160 mg	28 ①
李齐 2004 ^[24]	105/45	105/45	61.35 ± 11.26/61.46 ± 10.17	CWM + 维脑路通 600 mg	CWM + DZHS 30 mg	15 ①④
刘媛媛 2004 ^[24]	30/26	26/24	52 ~ 80/49 ~ 81	CWM	CWM + DZHS 75 mg	14 ①②
王想 2004 ^[24]	40/24	40/16	62.4/64.6	CWM	CWM + DZHS 30 mg	30 ①
冯秀华 2003 ^[24]	76/34	66/34	-	CWM + 维脑路通 400 mg	CWM + DZHS 20 ml	20 ①
周建民 2003 ^[24]	38/22	34/22	46 ~ 82/45 ~ 81	CWM + 维脑路通 1000 mg	CWM + DZHS 50 mg	14 ③④
王淑婷 2002 ^[24]	43/37	41/39	46 ~ 78/49 ~ 74	CWM + 维脑路通 600 ~ 800 mg	CWM + DZHS 20 ml	14 ①④
庞学民 2000 ^[24]	37/23	33/17	-	CWM + 维脑路通 400 mg	CWM + DZHS 20 ml	28 ①④
朱慧颖 2000 ^[24]	31/22	29/23	38 ~ 75/37 ~ 78	CWM + 维脑路通 300 mg	CWM + DZHS 20 ml	14 ①
方铎悟 1996 ^[24]	63/43	61/42	43 ~ 87/44 ~ 86	CWM + 维脑路通 400 ~ 600 mg	CWM + DZHS 16 ~ 20 ml	15 ①

注: CWM, 常规西药治疗; DZHS, 灯盏花素注射剂; ①, 总有效率; ②, 死亡率; ③, 神经功能缺损评分; ④, 不良反应

2.4 疗效分析

2.4.1 总有效率 20 项研究报告了常规西药治疗 + 灯盏花素与常规西药治疗的总有效率, 其中 17 项研究采用第四次脑血管会议所制定的疗效标准, 且 14 项研究采用 CSS 评分^[7, 9-12, 14, 17-20, 23-25, 28], 3 项研究采用 NIHSS 评分^[5-6, 3]来判定疗效, 故根据评分标准和疗效标准进行亚组分析。CSS 评分组和 NIHSS 评分组经异质性检验, 各研究间异质性不明显 ($P_{\text{CSS}} = 0.41$, $I^2 = 3\%$; $P_{\text{NIHSS}} = 0.51$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 结果如图 1 所示。两亚组总有效率差异有统计学意义, 常规西药治疗 + 灯盏花素的总有效率优于常规西药治疗 [$RR_{\text{CSS}} = 1.28$, 95% CI (1.22, 1.34), $P < 0.001$; $RR_{\text{NIHSS}} = 1.16$, 95% CI (1.07, 1.25), $P < 0.001$]。其他 3 项研究采用的疗效标准各不相同^[16, 22, 27], 但 3 项研究的总有效率试验组均优于对照组 ($P < 0.05$)。

8 项研究报告了常规西药治疗 + 灯盏花素与常规西药治疗 + 维脑路通的总有效率, 其中 6 项研究^[13, 21, 26, 29, 31-32]采用第四次脑血管会议所制定的疗效标准并用 CSS 评分, 2 项研究^[33-34]采用其他疗效标准, 故根据疗效标准的不同进行亚组分析。6 项研究存在很大异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 94\%$), 由于李齐等^[24]研究的 95% CI 与其他研究基本不重合, 说明该研究是其异质性来源的一大因素, 可能与该研究纳入的患者病情较轻有关, 故做敏感性分析, 去掉该项研究再合并, 各研究间异质性不明显 ($P = 0.71$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 结果如图 2 所示。两组治疗后总有效率差异有统计学意义, 常规西药治疗 + 灯盏花素优于常规西药治疗 + 维脑路通 [$RR = 1.36$, 95% CI (1.25, 1.47), $P < 0.001$]。采用其他疗效标准的研究结果: 1 项研究^[3]总有效率差异无统计学意义 [$RR = 1.07$, 95% CI (0.93, 1.24)], 另 1 项研究^[34]总有效率



注: CSS, 中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表; NIHSS, 美国国立卫生研究院脑卒中量表

图1 常规西药治疗联合灯盏花素注射剂对比常规治疗急性脑梗死患者 CSS 和 NIHSS 总有效率森林图

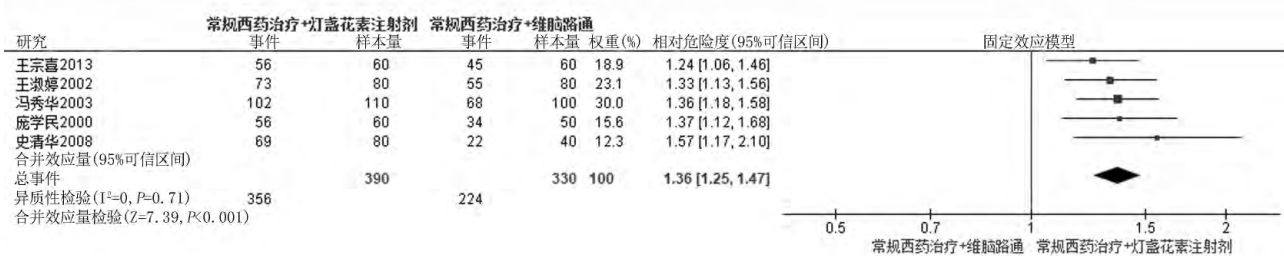


图2 常规西药治疗联合灯盏花素注射剂对比常规西药治疗联合维脑路通治疗急性脑梗死患者中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表总有效率敏感性分析森林图

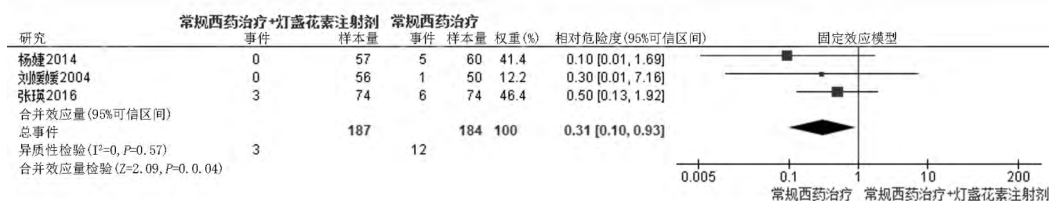


图3 常规西药治疗联合灯盏花素注射剂对比常规西药治疗急性脑梗死患者死亡率森林图

常规西药治疗+灯盏花素优于常规西药治疗+维脑路通 $[RR=1.34, 95\%CI(1.18, 1.53)] (P<0.05)$ 。

2.4.2 死亡率 3 项研究报告了 14 天死亡率^[7, 9, 27], 1 项研究报告了 20 天死亡率^[8], 分析结果如图 3 所示。14 天死亡率差异有统计学意义, 常规西药治疗+灯盏花素的死亡率低于常规西药治疗 $[RR=0.31, 95\%CI(0.10, 0.93), P=0.04]$ 。20 天两组的死亡率差异无统计学意义 $[RR=0.10, 95\%CI=(0.01, 1.69)]$ 。

2.4.3 神经功能缺损评分 共纳入 11 项常规西药治疗+灯盏花素与常规西药治疗比较研究, 其中 3 项研究^[5, 16, 24]、9 项研究^[5-7, 15-18, 20, 24]、1 项研究^[9]、2 项研究^[8, 10]分别报告了 7、14、21、28 天的神经功能损伤评分。由于各研究间异质性较大, 故采用描述性分析。结果如图 4 所示。1 项研究^[24] 7 天的神经功能损伤评分和 3 项研究^[18, 20, 24] 14 天的神经功能损伤评分差异无统计学意义, 其他研究的神经功能损伤评分差异均有统计学意义。

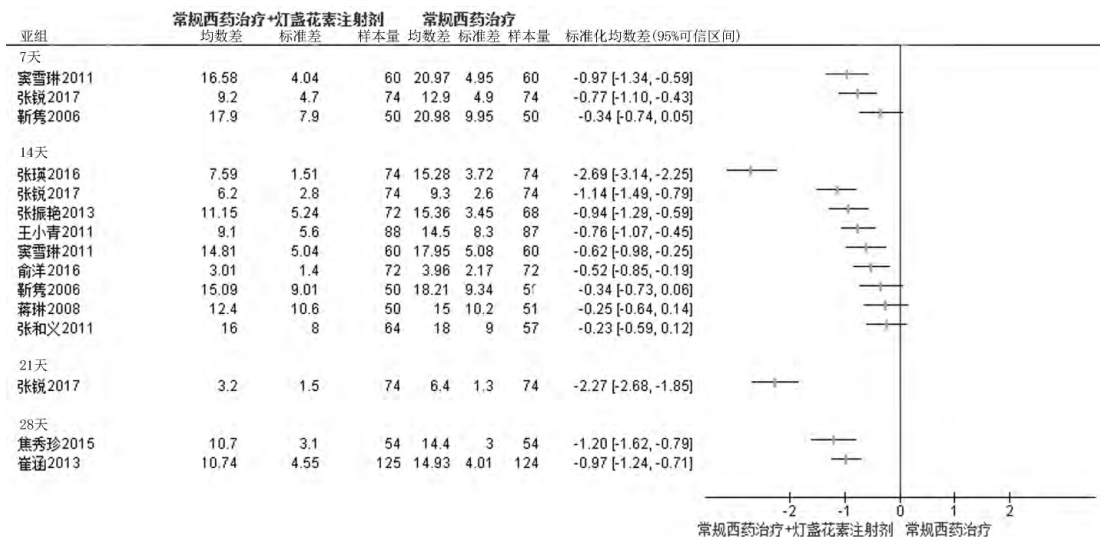


图4 常规西药治疗联合灯盏花素注射剂对比常规西药治疗急性脑梗死患者神经功能缺损森林图

1 项研究报告了常规西药治疗 + 灯盏花素与常规西药治疗 + 维脑路通的神经功能损伤评分^[6]，结果显示试验组神经功能缺损评分低于对照组 [MD = 10.60, 95% CI (-11.25, -9.95), $P < 0.001$]。

2.4.4 不良反应 1 项研究^[2]报告对照组 4 例、试验组 3 例梗死后出血，停用灯盏花素和拜阿司匹林，梗死后出血率试验组 7.84%、对照组 6%，与相关文献显示的 8.58% 相近^[8]；对照组 3 例、试验组 2 例丙氨酸氨基转移酶轻度增高，未予以处理，随访 2 周后均恢复正常。1 项研究^[6]报告试验组 3 例轻度头晕，3 例面部潮红；1 项研究^[2]报告试验组 2 例轻度头晕、1 例面部潮红，对照组 4 例恶心腹胀、1 例荨麻疹，除了荨麻疹患者予以停药处理，其他患者均能耐受，未予以特殊处理。

2.5 发表偏倚分析

对常规西药治疗 + 灯盏花素与常规西药治疗相比较的总有效率 (CSS) 进行漏斗图分析，结果显示左右不对称，可能与纳入文献研究方法学质量低、阴性结果的试验未发表相关，如图 5 所示。

2.6 结局指标的 GRADE 评价及推荐强度

采用 GRADEpro 3.6.1 软件对总有效率、死亡率 2 个关键结局指标进行证据质量评价，由于存在各种偏倚及试验的不精确性，总有效率、死亡率为低级，且推荐强度为弱推荐，见表 2。

3 讨论

脑梗死属于中医学“中风”范畴，基本病机为本虚标实，活血化瘀是目前治疗脑梗死的常用方法。特别是在脑梗死早期治以活血化瘀，防止瘀血病理因素所致的继发性损害，可有效改善血液循环

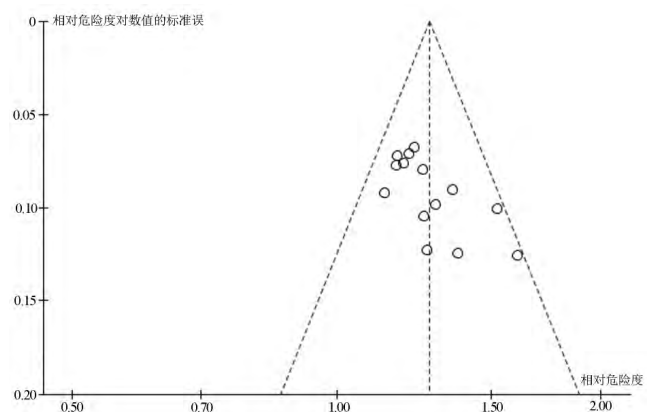


图5 常规西药治疗联合灯盏花素注射剂对比常规西药治疗急性脑梗死患者发表文献漏斗图分析

障碍和脑组织缺血缺氧，促进脑功能恢复，减少致残率^[9]。灯盏花素具有活血化瘀、通络止痛之功效，用于中风及其后遗症的治疗。本研究结果显示，含有灯盏花素的试验组在提高总有效率、降低 14 天死亡率等方面优于对照组，且不良反应小。

为进一步评价证据质量，采用 GRADE 证据分级系统，结果显示总有效率和死亡率均为低级别。分析其主要原因：认为 2 项结局指标均有严重局限性，是因为原始文献质量不高，随机、盲法、分配隐藏等未说明；结局的不精确性取决于纳入研究数偏少且 95% CI 是否包括 1；存在发表偏倚。推荐强度为“弱推荐”，因为原始文献的质量均不高，影响结论的真实性；总有效率、死亡率无高质量证据。

目前国内已有相关系统评价对灯盏花素治疗 ACI 的疗效和安全性进行了评价^[40-43]，但这些研究尚存在诸多不足和局限性，如对照选择不客观，

表 2 灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死有效性和安全性系统评价主要结局指标 GRADE 证据评级

干预措施	结局指标	证据质量评价							样本量		效应量 (95% CI)	推荐 强度
		纳入研 究数量	研究 类型	局限性	不一致性	间接性	不精 确性	发表 偏倚	试验组	对照组		
CWM 与 CWM + DZHS	总有效率 (NIHSS)	14	RCT	有◇	无	无	无	有	917	886	RR = 1.28 95% CI (1.22, 1.34)	弱
	总有效率 (CSS)	3	RCT	有◇	无	无	无	有	200	200	RR = 1.16 95% CI (1.07, 1.25)	弱
	死亡率 (14d)	3	RCT	有◇	无	无	有☆	无	187	184	RR = 0.31 95% CI (0.10, 0.93)	弱
	死亡率 (20d)	1	RCT	有◇	无	无	有△	无	57	60	RR = 0.10 95% CI (0.01, 1.69)	弱
CWM + 维脑通路 与 CWM + DZHS	总有效率	8	RCT	有◇	无	无	无	无	540	480	RR = 1.23 95% CI (1.16, 1.30)	弱

注: CWM, 常规西药治疗; DZHS, 灯盏花素注射剂; NIHSS, 美国国立卫生研究院脑卒中量表; CSS, 中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分; RCT, 随机对照试验; ◇, 盲法、分配隐藏缺失; ☆, 观察死亡率的研究数量相对较少; △, 可信区间较宽, 且包含 1

对照组中含有非公认对照的其他中药; 结果分析未考虑异质性, 进行强行合并; 未有研究对死亡率、复发率等关键结局指标进行分析等, 在一定程度上影响了灯盏花素的真实疗效。本研究在吸取既往系统评价的经验和教训的基础上, 重新对灯盏花素治疗 ACI 的有效性和安全性进行综合评价, 并采用 GRADE 系统对证据质量和等级推荐进行分级, 以为临床用药提供依据。

本研究存在一定的局限性: 1) 纳入文献质量均不高, 大部分研究的方法学质量和结果报道存在不足, 由此导致的各种潜在偏倚风险和结果变异性影响了研究结论的真实性; 2) 本研究为了便于分析, 在某些情况下将溶栓、抗凝血、抗血小板聚集、脑保护剂、降压等治疗归为常规西药治疗, 在一定程度上导致临床异质性, 可能导致治疗效果存在差异; 3) 纳入研究均无长期随访结局指标, 而据相关资料显示, 脑梗死存活者中 40% 以上可复发, 其复发次数越多, 病死率和致残率就越高^[6]。这些因素可能在一定程度上影响临床结果, 从而使 Meta 分析的强度和结论的外推性受到影响。

综上所述, 灯盏花素联合常规西药治疗 ACI 可提高总有效率、降低 14 天死亡率, 不良反应小。基于 GRADE 系统的证据级别为低级别, 临床意见推荐为弱推荐。由于纳入文献质量的局限性, 尚需更多设计严谨、多中心随机双盲对照试验以增加证据强度。

参考文献

- [1] 中国脑梗死急性期康复专家共识组. 中国脑梗死急性期康复专家共识 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 38(2): 1-6.

- [2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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): 246-255.
- [3] 郝丕达, 吴庆建, 王松梅, 等. 灯盏花素对大鼠实验性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 749-754.
- [4] 陈鹏, 王殿华, 雷伟亚, 等. 灯盏乙素对血栓形成及血小板聚集的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2006, 27(4): 1-5.
- [5] 张锐, 宋郁喜, 黄荣. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15-18.
- [6] 俞洋, 冯丽伟, 施荣, 等. 灯盏花素辅助治疗对急性脑梗死患者的疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5917-5920.
- [7] 张瑛. 灯盏花素联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 医药前沿, 2016, 6(4): 180-181.
- [8] 焦秀珍, 崔玲. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(12): 52-53.
- [9] 杨婕. 灯盏花素联合波立维治疗脑梗死的临床观察 [J]. 中华保健医学杂志, 2014, 6(4): 305-306.
- [10] 崔涵. 灯盏花素注射液联合波立维治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(4): 360-361.
- [11] 康增军, 王芳, 崔蕾, 等. 灯盏花素治疗急性脑梗塞 68 例及对血清中 SOD、MDA 含量的影响 [J]. 陕西中医, 2013, 34(7): 798-799.
- [12] 王建光, 刘克. 灯盏花素注射液治疗脑梗死 60 例疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(25): 507-508.
- [13] 王宗喜. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 120 例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(8): 68-69.
- [14] 张建平. 灯盏花素注射液在老年脑梗死急性期治疗中的应用 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1059.

- [5] 张振艳,魏自敏. 奥扎格雷钠联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死前后患者高敏 C 反应蛋白的变化 [J]. 医学信息, 2013, 26(8): 233.
- [6] 窦雪琳,邢红霞,乔燕燕,等. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床疗效及其机制的研究 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(10): 49-50.
- [7] 王小青. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床研究 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(18): 171-172.
- [8] 张和义. 灯盏花素注射液联合奥扎格雷钠注射液治疗急性脑梗死 [J] // 浙江省第十九届农村卫生改革与发展学术会议大会论文集. 绍兴: 浙江省科学技术协会, 2011: 65-67.
- [9] 李邦林. 灯盏花素对急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸的临床影响 [J]. 中国医学工程, 2010, 18(2): 59-60.
- [10] 蒋琳,牛国忠. 灯盏花素治疗脑梗死疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(1): 34-35.
- [11] 史清华. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 80 例临床观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(6): 31.
- [12] 张润宁,吕金娥,田千庆,等. 灯盏花素治疗急性脑梗塞 88 例 [J]. 现代中医药, 2008, 8(5): 4-5.
- [13] 谭子虎. 灯盏花素联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(6): 27.
- [14] 靳隼. 灯盏花素注射液联合丹奥治疗急性脑梗死 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(6): 528-530.
- [15] 冯志武,胡正操. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(3): 438-439.
- [16] 李齐,卢瑛,范玉兰,等. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中国厂矿医学, 2004, 17(2): 77.
- [17] 刘媛媛,刘学文,杨丽. 灯盏花素注射液对急性脑梗死的疗效观察 [J]. 锦州医学院学报, 2004, 25(6): 68.
- [18] 王想. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 64 例疗效观察 [J]. 河南实用神经疾病杂志, 2004, 7(4): 54.
- [19] 冯秀华. 灯盏花素治疗脑梗死疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(1): 8, 10.
- [20] 周建民,李丽. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床疗效观察 [J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 18(4): 406-407.
- [21] 王淑婷. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 临床急诊杂志, 2002, 3(1): 38-39.
- [22] 庞学民,王珍,龙治华. 灯盏花素与维脑路通治疗急性脑梗死对照观察 [J]. 医药论坛杂志, 2000, 21(12): 44-45.
- [23] 朱慧颖. 灯盏花素治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(24): 2459-2460.
- [24] 方铎悟. 云南灯盏花注射液治疗急性脑梗塞 106 例疗效观察 [J]. 浙江中医杂志, 1996, 26(8): 381.
- [25] GOLDSTEIN LB, BERTELS C, DAVIS JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. Arch Neurol, 1989, 46(6): 660-662.
- [26] 佚名. 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, 12(6): 381-383.
- [27] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点 (1995) [J]. 临床和实验医学杂志, 1996, 12(7): 559.
- [28] 韩瑛,吴晓华,张颖琪. 脑梗死后出血相关因素的分析 [J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17(1): 50-51.
- [29] 冯容,陈永斌. 活血化瘀疗法治疗急性脑梗死研究概述 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 668-671.
- [30] 张丹,李婕,吴嘉瑞,等. 基于 Meta 分析的灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(12): 757-762.
- [31] 李雨芹,宋春江. 奥扎格雷钠联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2016, 22(15): 79-83.
- [32] 李雨芹,宋春江. 依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析 [J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(2): 73-77.
- [33] 范燕,许静,孙晓. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(10): 890-893.
- [34] 朱根福,程敏宜. 灯盏花素注射液对中风患者血液流变学影响的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(8): 967-969.
- [35] 朱根福,黄燕. 灯盏花素注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 新中医, 2011, 43(2): 124-127.
- [36] 贾建平,陈生弟. 神经病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 176-184.

Efficacy and Safety of Breviscapine Injection in the Treatment of Acute Cerebral Infarction: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

ZHAO Jun^{1,2}, ZHANG Yunling³, ZHI Yingjie¹, ZHAO Hui⁴, LIAO Xing¹, YU Dandan¹

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. Scientific Research Management Department, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Breviscapine Injection in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of eight electronic databases and clinical trials were

searched to collect randomized controlled trials which were conducted on Breviscapine Injection in the treatment of ACI. According to the Cochrane Handbook 5.1.0 literature screening, data extraction and quality evaluation, the Chinese Stroke Clinical Neurological Deficit Rating Scale (CSS) and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were included in the final study. Meta-analysis of total efficacy, mortality, and neurological deficit scores, and the use of the GRADE system were used to grade the quality and grade recommendations for key outcome indicators. **Results** A total of 30 studies was included, and the methodological quality was generally low. Meta-analysis results showed the following facts. The combining use of Breviscapine Injection and conventional therapy was superior to conventional therapy in the total effective rate [$RR_{CSS} = 1.28, 95\% CI = (1.22, 1.34), P < 0.001$; $RR_{NIHSS} = 1.16, 95\% CI = (1.07, 1.25), P < 0.001$]. In addition, Breviscapine Injection plus conventional therapy was statistically significant compared with venoruton plus conventional therapy in the total effective rate [$RR = 1.36, 95\% CI = (1.26, 1.45), P < 0.001$]. The mortality rate of breviscapine injection plus conventional therapy (14 days in acute phase) was lower than that of conventional therapy [$RR = 0.31, 95\% CI = (0.10, 0.93), P = 0.04$]. Based on GRADE, the level of evidence was low and the strength of recommendation was weak in total effective rate and mortality. The main adverse reactions of Breviscapine Injection were flush, slight dizziness that patients could endure and did not affect treatment. **Conclusion** Breviscapine Injection combined with conventional therapy has certain curative effects on acute cerebral infarction, lower the acute mortality rate and has less adverse reactions. Due to the low quality of the included study, more rigorous, high-quality, multi-centered, randomized double-blind controlled trials are required to increase the strength of the evidence in the future.

Keywords acute cerebral infarction; Breviscapine Injection; systematic review; Meta-analysis; GRADE evidence rating

(收稿日期: 2018-04-12; 修回日期: 2018-08-08)

编辑: 柴倩云

(上接第 118 页)

Rehabilitation Thought of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Senile Dementia from *Yangqi*

FAN Binxin¹, LIN Danhong^{1,2}

(1. School of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122; 2. Graduate School, Fujian University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Through the analysis of ancient literature, this paper summarized the effects of *Yangqi* on senile dementia and the rehabilitation treatment of senile dementia from the aspect of *Yangqi*. The pathogenesis of senile dementia is discussed from the perspective of *Yangqi*. It is believed that *yang* deficiency will not only lead to insufficiency of warmth, lack of essence and blood, and loss of spiritual and mental nourishment; but also lead to inability to activate *qi*, further leading to accumulation of phlegm and blood stasis which will eventually be formed in brain and cause senile dementia. The rehabilitation thought of traditional Chinese medicine in treating senile dementia from *Yangqi* includes acupuncture rehabilitation method mainly to regulate the Governor Vessel and stimulate *Yangqi*, drug rehabilitation method mainly to tonify heart *qi* and stimulate heart *yang*, and exercise rehabilitation method mainly to activate *yang* to achieve the balance of *yin* and *yang*.

Keywords senile dementia; *Yangqi*; treatment from *Yangqi*; persistent mental retardation; rehabilitation of traditional Chinese medicine

(收稿日期: 2018-09-07; 修回日期: 2018-10-15)

编辑: 黄健