

【循证研究】

依达拉奉超适应症治疗病毒性脑炎的Meta分析及GRADE评价

高梦霞¹, 阎明源¹, 王海若¹, 卓于迪¹, 陈 焱¹, 温春丽¹, 常静玲^{2, 3}, 高 颖^{2, 3}, 朱陵群^{1, 3*}

1. 北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部重点实验室和北京市重点实验室, 北京 100700

2. 北京中医药大学东直门医院 脑病科, 北京 100700

3. 北京中医药大学 中医脑病研究院, 北京 100700

摘要: **目的** 对依达拉奉超适应症用药治疗病毒性脑炎的有效性及安全性进行循证医学评价。**方法** 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、万方数据库、the Cochrane Library、PubMed 和 Embase 数据库中有关依达拉奉治疗病毒性脑炎的随机对照试验 (RCT); 检索时间从建库至 2021 年 11 月 3 日。利用 RevMan 5.4.1 软件进行数据分析、Cochrane 手册 5.1.0 风险偏倚评估工具进行偏倚风险评估、GRADE 系统进行证据质量评估分级。**结果** 共纳入 14 项 RCTs, 包含 1 128 例患者。Meta 分析显示: 试验组的有效率高于对照组 [RR=1.20, 95%CI (1.14, 1.26), $P<0.000\ 01$]; 并且较对照组能显著降低血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平 [SMD=-1.73, 95%CI (-2.28, -1.18), $P<0.000\ 01$], 血清 S100B 蛋白浓度 [MD=-0.11, 95%CI (-0.13, -0.10), $P<0.000\ 01$], 脂质过氧化物 (LPO) 浓度 [MD=-1.42, 95%CI (-1.95, -0.89), $P<0.000\ 01$] 和美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 [MD=-3.19, 95%CI (-7.11, 0.73), $P=0.11$], 但血清过氧化氢酶 (CAT) 浓度 [MD=0.98, 95%CI (0.66, 1.30), $P<0.000\ 01$] 则显著高于对照组; 不良反应或并发症发生率与对照组比较差异无统计学意义 [RD=-0.04, 95%CI (-0.15, 0.07), $P=0.51$]。GRADE 评估为低或极低质量证据, 推荐强度为弱推荐。**结论** 当前证据表明依达拉奉超适应症治疗病毒性脑炎具有一定的有效性和安全性, 但因纳入研究证据等级较低, 样本量较少, 故此结论仍需要更多高质量、高标准的研究证明。

关键词: 依达拉奉; 病毒性脑炎; Meta 分析; 超适应症; 随机对照试验

中图分类号: R978.7, R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 05-0965-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.021

Meta-analysis and GRADE evaluation of off-label use of edaravone for treatment of viral encephalitis

GAO Mengxia¹, YAN Mingyuan¹, WANG Hairuo¹, ZHUO Yudi¹, CHEN Yi¹, WEN Chunli¹, CHANG Jingling^{2,3}, GAO Ying^{2,3}, ZHU Lingqun^{1,3}

1. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education and Beijing Key Laboratory of Internal Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Department of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

3. Institute of Encephalopathy of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of the off-label use of edaravone in the treatment of viral encephalitis.

Methods Data was retrieved from CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database, the Cochrane Library, PubMed, and Embase, and screening randomized controlled trial (RCT) of edaravone in the treatment of viral encephalitis; the search time was from the establishment of the database to November 2021 3rd. GRADE system carries out evidence quality assessment and classification, the

收稿日期: 2021-11-24

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (81573926; 81173235); 中央高校基本科研业务费专项项目 (2019-JYB-TD-003)

第一作者: 高梦霞 (1996—), 女, 硕士在读, 研究方向为神经系统疾病的基础研究。Tel: 19800331805 E-mail: gmx_111@163.com

*通信作者: 朱陵群 (1962—), 男, 教授、主任医师、研究员、博士生导师, 研究方向为中医药和中西医结合防治神经系统疾病。E-mail: lingqunzhu@vip.sina.com

Cochrane Handbook Risk Bias Assessment Tool provided bias risk assessment and uses Rev Man 5.4.1 software to carried out meta-analysis. **Results** A total of 14 RCTs were included, including 1 128 patients. Meta analysis showed that the effective rate of the experimental group was higher than that of the control group [RR = 1.20, 95%CI(1.14, 1.26), $P < 0.000\ 01$], and compared with the control group, it could significantly reduce the serum NSE level [SMD = -1.73, 95%CI(-2.28, -1.18), $P < 0.000\ 01$], serum S100B concentration [MD = -0.11, 95%CI(-0.13, -0.10), $P < 0.000\ 01$], serum LPO concentration [MD = -1.42, 95%CI(-1.95, -0.89), $P < 0.000\ 01$], and NIHSS score [MD = -3.19, 95%CI(-7.11, 0.73), $P = 0.11$], serum CAT concentration [MD = 0.98, 95%CI(0.66, 1.30), $P < 0.000\ 01$] was significantly higher than the control group; but the incidence of adverse reactions or complications was not statistically significant compared with the control group [RD = -0.04, 95%CI(-0.15, 0.07), $P = 0.51$]. GRADE evaluates as low or very low-quality evidence, and the recommendation strength was weak recommendation. **Conclusion** The current evidence shows that edaravone is effective and safe in the treatment of viral encephalitis. However, due to the low level of evidence in the included studies and the small sample size, this conclusion still needs more high-quality and high-standard research evidence.

Key words: edaravone; viral encephalitis; Meta-analysis; off-label use; randomized controlled trial (RCT)

超说明书用药指临床上应用某种药品时,不符合说明书明确规定的范围,包括适应症、用法用量、禁忌症等^[1]。超说明书用药在临床实践中较普遍,但超过70%的超说明书用药未得到科学证据的支持,大多为经验用药,因其具有一定的风险,也是临床医生们重点关注的热点之一^[2]。有个别国家已经针对超说明书用药制定了相应的法律法规,中国在2021年8月20日通过的《中华人民共和国医师法》中首次将超说明书用药纳入,明确规定:“在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗”^[3]。

病毒性脑炎是由各种病毒入侵引起的急性炎症性疾病,常引起中枢神经系统的组织损伤,是临床上发病率、致死率和后遗症都较高的病种^[4]。其早期症状不典型,加之诊断方法有限,不能确定病原体,除对症支持治疗外无特殊治疗方法,易留有后遗症,影响患者生活质量^[5]。目前,抗病毒治疗是具有显著安全性和有效性的治疗病毒性脑炎的疗法,但为了提高患者预后,减少后遗症的发生,仍需要寻找有效且安全的治疗方案。依达拉奉是一种自由基清除剂,具有保护脑组织和修复神经损伤的作用^[6-7],目前已有研究发现依达拉奉能够增强抗病毒疗法治疗病毒性脑炎的疗效,但病毒性脑炎不在依达拉奉说明书中规定的适应症范畴内,并且缺乏循证医学依据,其有效性及安全性有待进一步证实^[8-9]。故本研究对依达拉奉治疗病毒性脑炎超适应症用药的临床疗效及安全性进行循证医学评价,以期更好地指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

根据研究对象(participation)、干预措施(intervention)、对照措施(control)、结局指

标(outcome)、研究类型(study design)5个方面(简称PICOS)原则制定^[10]。

1.1.1 研究对象 根据临床症状、体征及影像学检查,符合病毒性脑炎的诊断标准^[11],或经临床专业医生确诊为病毒性脑炎的患者。不受制于病程、剂量、疗程及既往史等。

1.1.2 干预措施 对照组采用抗病毒+常规支持治疗或抗病毒+激素+常规治疗;试验组采用对照组+依达拉奉注射液治疗。

1.1.3 结局指标 ①临床疗效:根据《病种质量控制标准》制定^[12]。症状、体征以及检查结果指标较治疗前好转或恢复正常视为有效;否则视为无效。②研究期间出现的不良反应或并发症。③血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平;④血清S100B蛋白浓度;⑤血清过氧化氢酶(CAT)、脂质过氧化物(LPO)水平;⑥美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。

1.1.4 研究类型 国内外发表的有关依达拉奉治疗病毒性脑炎的临床随机对照试验(RCT)。

1.2 文献排除标准

具备以下任意1项:(1)非(RCT)研究;(2)重复发表的研究;(3)无法获取全文数据的研究;(4)综述或病例报告;(5)动物实验性研究;(6)结局指标不一致的研究。

1.3 文献检索策略

计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、the Cochrane Library、PubMed和Embase数据库中关于依达拉奉治疗病毒性脑炎的随机对照试验(RCTs);采用主题词和自由词结合的方式,中文检索词分别为依达拉奉、病毒性脑炎、随机对照试验,英文检索词分别为edaravone、encephalitis viral、viral encephalitis、

randomized controlled trial (RCT)等。检索时间从建库至2021年11月3日。

1.4 文献筛选与资料提取

由两位研究者根据纳排标准,独立在各数据库中检索后,导入Note Express软件中进行查重,通过阅读题目、摘要和全文后纳入符合的文献,随后两人根据数据提取表,提取出本研究所需要的相关资料(包括文献题目、第一作者、发表时间、样本量、平均年龄、干预措施和观察疗程、结局指标等),并进行交叉比对,若出现分歧,则由第3人做出决断。

1.5 文献证据等级评估

两位研究人员借助RevMan 5.4.1软件,采用Cochrane手册5.1.0风险偏倚评估工具^[13]评价文献质量。(1)随机方法是否充分:采用整群随机化法或住院号分配法评为“高风险”,未表明具体随机方法评为“不确定风险”,采用随机数字表法或随机信封法评为“低风险”;(2)分配方案是否隐藏:未隐藏评为“高风险”,未提及评为“不确定风险”,分配方案隐藏评为“低风险”;(3)是否采用双盲法:无盲法或盲法不充分,但影响评价员判断结局评为“高风险”,未提及评为“不确定风险”,无盲法或盲法不充分,但不影响评价员判断结局评为“低风险”;(4)结局数据是否完整:缺失数据很大可能与真实结局相关评为“高风险”,未提及评为“不确定风险”,无缺失数据评为“低风险”;(5)是否存在选择性发表:研究未报道此研究应当包含的主要结局评为“高风险”,未提及评为“不确定风险”,有研究方案,且所有结局均按研究方案报道评为“低风险”;(6)其他类型偏倚:文中提及至少1种重要的偏倚风险评为“高风险”,未提及评为“不确定风险”,未引入其他来源的偏倚评为“低风险”^[14]。根据GRADE系统将结局指标分为“高、中、低和极低”4个证据质量等级,根据结果评为“强推荐和弱推荐”2个等级。偏倚风险、不精确性、不一致性、其他偏倚和间接性是影响质量分级的5个因素。若2人对结果存有争议,则由第3位研究人员参与并达成一致意见。

1.6 统计分析

采用RevMan 5.4.1软件,临床疗效、不良反应或并发症结局指标属于二分类变量,用危险比(RR)作为统计量;若不良反应为0时,则无法计算相对危险度RR,故用相对危险差(RD)来表示;其余结局指标属于连续性变量,使用标准化均数差(SMD)或加权均数差(MD)表示,测量方法或结局指标单位不一致时用SMD来表示,否则用MD表示。并计算其

95%可信区间(95%CI)。用 P 及 I^2 的数值来评估各研究间是否具有异质性,当 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,各研究间具有同质性,用固定效应模型进行分析;反之,则各研究间具有异质性,用随机效应模型进行分析。发表偏倚用漏斗图表示。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征

从各大数据库共检索到55篇相关文献,将其导入NoteExpress中进行筛选,排除重复文献35篇,通过阅读题目、摘要和全文后,排除研究内容不吻合者5篇、会议论文1篇,最终纳入14篇文献^[15-28],共1128例患者,其中试验组563例、对照组565例。

纳入文献均为RCTs,对照组有3种给药方式:(1)更昔洛韦+脱水降温等常规治疗;(2)阿昔洛韦+脱水降温等常规治疗;(3)阿昔洛韦+甲泼尼龙+脱水降温等常规治疗。疗程为2周或3周,纳入文献基本特征见表1。

2.2 偏倚风险评估

借助RevMan 5.4.1软件对该研究进行风险评估,在随机分配方法中,有5项研究^[15,19,22,24-25]采用了随机数字表法,1项研究^[23]采用随机信封抽签法均评为“低风险”,1项研究^[16]采用了整群随机化研究方法,1项研究^[17]根据住院号随机分配将其定为“高风险”;其余皆提及“随机”,而未表明具体的研究方法,风险等级不确定。所有研究^[15-28]未提及分配隐藏和是否采用盲法,故其风险等级不清楚;所有研究^[15-28]均报告结局指标,无缺失数据且所有结局指标均按方案报道,评为“低风险”;所有研究^[15-28]均未提及其他偏倚,均评为“不确定风险”。纳入研究的偏倚风险评估结果见图1、2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 有13项研究^[15-19,21-28]分析了患者的有效率,且各研究间不存在异质性($P=0.89$ 、 $I^2=0$),故选择固定效应模型进行分析,见图3。结果显示联合依达拉奉治疗病毒性脑炎的有效率高于对照组[RR=1.20,95%CI(1.14,1.26), $P<0.00001$],差异有统计学意义。

2.3.2 血清学指标 有3项研究^[15,17,24]将血清学指标作为结局指标。(1)血清NSE水平:组间结果单位不一致,故使用SMD分析,异质性分析结果显示具有明显异质性($P=0.01$ 、 $I^2=77\%$),敏感性分析未找到影响异质性的研究,故采用随机效应模型进行分析,见图4。结果显示两组降低血清NSE水平的差异具有统计学意义[SMD=-1.73,95%CI(-2.28,

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic situation of included literatures

纳入文献	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程	结局指标
王清芳 ^[15]	对照	82	22.72±18.12	静滴更昔洛韦 5 mg·kg ⁻¹ +脱水降温等常规治疗	2周	①②③④⑤
2021	试验	82	22.56±18.26	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
陆燕 ^[16]	对照	24	33.5±2.4	静滴更昔洛韦 0.25 g+常规治疗	2周	①②
2021	试验	24	34.4±2.5	对照组+静滴依达拉奉 30 mL, 每日2次	2周	
唐庆希 ^[17]	对照	30	32.71±6.11	静滴更昔洛韦 5mg·kg ⁻¹ +脱水降温等常规治疗	2周	①③⑤⑥
2019	试验	30	33.58±6.28	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
高潞 ^[18]	对照	36	33.16±10.74	抗病毒+脱水降温等常规治疗	2周	①
2018	试验	36	32.48±11.20	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
易继平 ^[19]	对照	55	33.04±2.04	静滴更昔洛韦 0.25 g+常规治疗	2周	①
2017	试验	55	34.64±2.58	对照组+静滴依达拉奉 30 mL, 每日2次	2周	
刘朝锋 ^[20]	对照	60	46.32±3.18	静滴阿昔洛韦 5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 每8小时1次	3周	②
2017	试验	60	—	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	3周	
王昆 ^[21]	对照	30	31.5±12.5	静滴阿昔洛韦+甲泼尼龙+脱水降温等常规治疗	2周	①
2015	试验	30	30.3±10.5	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
罗亚丹 ^[22]	对照	30	33~46	静滴更昔洛韦 5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	2周	①②
2012	试验	30	35~50	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
张一攀 ^[23]	对照	22	11~68	静滴阿昔洛韦每日 1 500 mg 分3次给药+地塞米松 10~15 mg 每日1次	2周	①
2010	试验	26	—	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
王宽红 ^[24]	对照	60	33.23±4.56	静滴阿昔洛韦 5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 每8小时1次	2周	①③④
2016	试验	60	—	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
陈玲 ^[25]	对照	40	5~76	静滴阿昔洛韦 10 mg·kg ⁻¹ +甲泼尼龙琥珀酸钠 1~2粒+脱水降温等常规治疗	2周	①⑥
2021	试验	40	4~75	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
李华德 ^[26]	对照	44	23~50	静滴阿昔洛韦+甲泼尼龙+脱水降温等常规治疗	2周	①
2013	试验	40	—	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	
王鼎 ^[27]	对照	30	42.5±1.5	静滴更昔洛韦 5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ +常规治疗, 每12小时1次	3周	①②
2019	试验	30	43.5±2.5	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	3周	
章玲 ^[28]	对照	22	35.2±3.8	静滴阿昔洛韦+甲泼尼龙+脱水降温等常规治疗	2周	①
2009	试验	20	35.1±4.4	对照组+静滴依达拉奉 30 mg, 每日2次	2周	

①-总有效率;②-不良反应或并发症;③-血清NSE水平;④-血清S100蛋白水平;⑤-血清CAT、LPO浓度;⑥-NIHSS评分

①-total effective rate; ②-adverse reactions or complications; ③-serum NSE level; ④-serum S100 protein level; ⑤-serum CAT, and LPO concentration; ⑥-NIHSS score

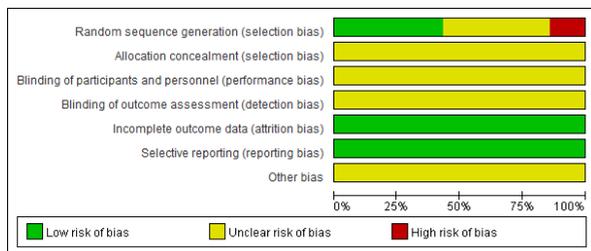


图1 Cochrane 偏倚风险图

Fig. 1 Cochrane risk of bias graph

-1.18), $P < 0.000 01$ 。因对照组给药方式不同, 2个研究^[15,17]给予更昔洛韦+脱水降温等常规治疗, 1个研究^[24]给予阿昔洛韦治疗, 按对照组给药方式进

行亚组分析, 结果显示使用更昔洛韦组, 试验组与对照组之间差异具有统计学意义[SMD = -1.49, 95%CI(-1.97, -1.01), $P < 0.000 01$]; 使用阿昔洛韦的仅有1项研究(SMD = -2.27), 不做亚组分析。(2)血清S100B蛋白水平: 各研究间同质性良好($P = 0.58, I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行分析, 见图5。结果显示试验组较对照组能降低血清S100B蛋白水平且差异具有统计学意义[MD = -0.11, 95%CI(-0.13, -0.10), $P < 0.000 01$]。(3)血清CAT浓度: 异质性分析示同质性较好($P = 1.00, I^2 = 0$), 故用固定效应模型进行分析, 见图6。结果显示: 试验组升高血清CAT浓度较对照组明显, 且差异均有

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
刘朝锋 2017	+	?	?	?	+	+	?
唐庆希 2019	-	?	?	?	+	+	?
张一攀 2010	?	?	?	?	+	+	?
易继平 2017	+	?	?	?	+	+	?
李华德 2013	?	?	?	?	+	+	?
王宽红 2016	+	?	?	?	+	+	?
王昆 2015	?	?	?	?	+	+	?
王清芳 2021	+	?	?	?	+	+	?
王鼎 2019	?	?	?	?	+	+	?
章玲 2009	?	?	?	?	+	+	?
罗亚丹 2012	+	?	?	?	+	+	?
陆燕 2021	-	?	?	?	+	+	?
陈玲 2021	+	?	?	?	+	+	?
高璐 2018	?	?	?	?	+	+	?

图2 Cocherane 偏倚风险总结
Fig. 2 Cocherane bias risk summary

统计学意义[MD=0.98, 95%CI(0.66, 1.30), P<0.000 01]。(4)血清LPO浓度: 异质性分析显示研究间具有同质性(P=1.00、I²=0), 故采用固定效应模型进行分析, 见图7。结果显示试验组降低血清LPO浓度较对照组明显, 且差异有统计学意义[MD=-1.42, 95%CI(-1.95, -0.89), P<0.000 01]。

2.3.3 NIHSS评分 2项研究^[17,25]报告了NIHSS评分, 对照组和试验组各70例, 异质性研究结果示具有较高的异质性(P<0.000 01、I²=99%), 因纳入研究文献较少, 故不进行敏感性分析和亚组分析, 选用随机效应模型进行分析, 见图8。结果显示试验组的NIHSS评分低于对照组, 差异具有统计学意义[MD=-3.19, 95%CI(-7.11, 0.73), P=0.11]。

2.3.4 不良反应或并发症 5项研究^[15-16,20,22,27]报告了研究对象出现的不良反应或并发症, 其中试验组高热2例, 抽搐3例, 精神症状1例, 智力障碍1例, 大小便失禁2例, 行为改变3例, 肌酐和尿素氮升高4例, 共16例; 对照组高热1例, 抽搐4例, 智力障碍4例, 瘫痪2例, 癫痫5例, 大小便失禁5例, 行为改变6例, 共27例。Meta分析显示各研究间存在异质性(P=0.000 9、I²=79%), 故采取随机效应模型进行分析, 见图9。结果显示: 试验组不良反应或并发症发生率与对照组相比差异无统计学意义[RD=-0.04, 95%CI(-0.15, 0.07), P=0.51]。按对照组给药方式进行亚组分析结果显示: 使用更昔洛韦组, 两组之间差异无统计学意义[RD=0.00, 95%CI(-0.10, 0.10), P=0.98]; 使用阿昔洛韦的仅有1项研究(RD=-0.04), 不做亚组分析。

2.4 证据质量评估

通过GRADE系统评估, 依达拉奉治疗病毒性脑炎在有效率结局指标方面证据评为低证据, 在不良反应或并发症方面评为低证据, 在NSE、S100蛋白水平、CAT浓度、LPO浓度、NIHSS评分的结局指标中评为极低质量证据, 基于此, 最终显示该研究证据为低质量或极低质量, 推荐强度为弱推荐, 评估结果见表2。

2.5 发表偏倚

选用纳入超过10项研究的有效率漏斗图来表示该研究的发表偏倚, 从图中可以看出纵坐标轴左右两侧比较对称、各研究点分布较为集中、所有数据均在漏斗图内, 直观推测该研究存在发表偏倚的可能性较小, 见图10。

3 讨论

3.1 超适应症用药的益处与弊端

由于药品说明书的更新往往滞后于医学临床实践, 超适应症用药在临床治疗中普遍存在, 超适应症用药有助于发现药物的新功效, 对某些没有特效药的疾病提供一种治疗思路, 一定程度上可以促进医学的进步^[29]。但超适应症用药未经临床试验研究, 故选择超适应症用药时, 医生和患者都需承担一定的风险; 对于医生而言, 超适应症用药目前不受法律保护, 一旦出现不良事件, 极易引起医疗纠纷甚至严重的法律后果; 对于患者而言, 由于超适应症用药的有效性和安全性不明确, 可能加重病情甚至会酿成无法预料的后果^[30]。因此, 临床上超适应用药时应向患者说明情况并取得患者和上级医师的同意, 同时应有循证医学数据证明该药品具

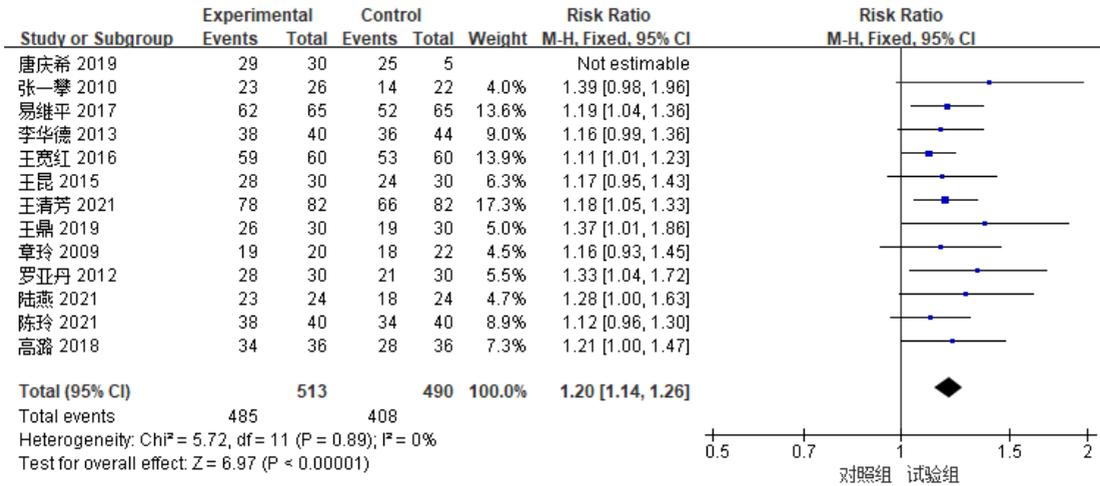


图 3 两组临床总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in effective rate between two group

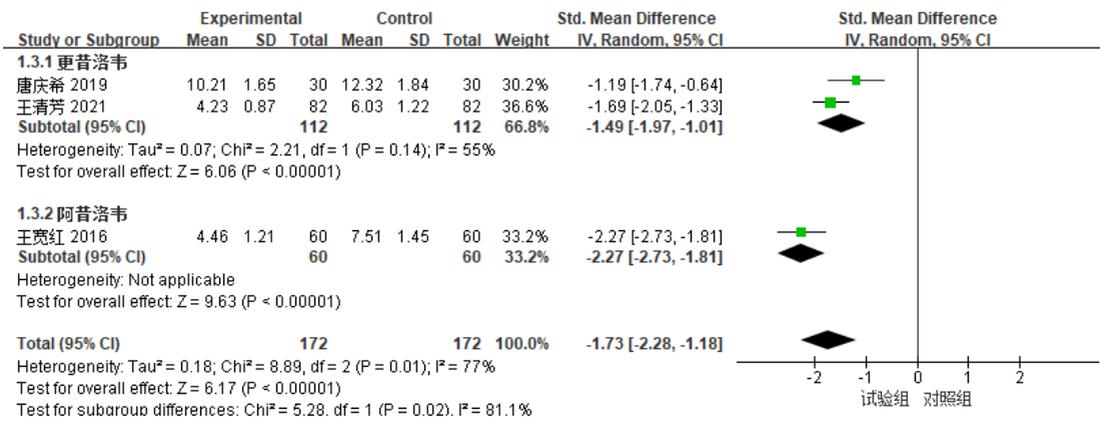


图 4 两组血清 NSE 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in serum-NSE level between two groups

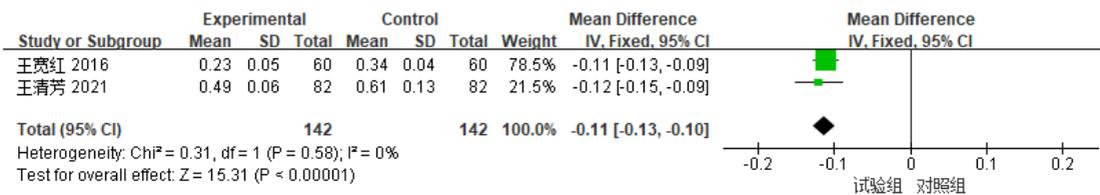


图 5 两组血清 S100B 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in serum-S100B level between two groups

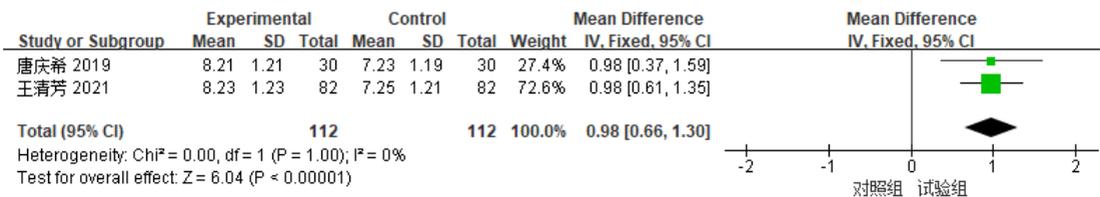


图 6 两组血清 CAT 浓度的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in serum-CAT concentration between two groups

有一定的有效性和安全性。

3.2 依达拉奉治疗病毒性脑炎的疗效评价

目前临床上抑制病毒活性和增强机体免疫功

能是治疗病毒性脑炎的普遍思路,抗病毒治疗是对病因治疗,常作为首选方案,但后遗症和不良反应发生率较高^[31]。病毒侵犯脑组织后,可潜伏于神

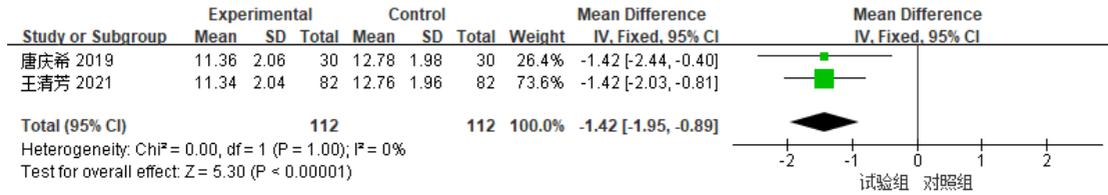


图7 两组血清LPO浓度的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in serum-LPO concentration between two groups

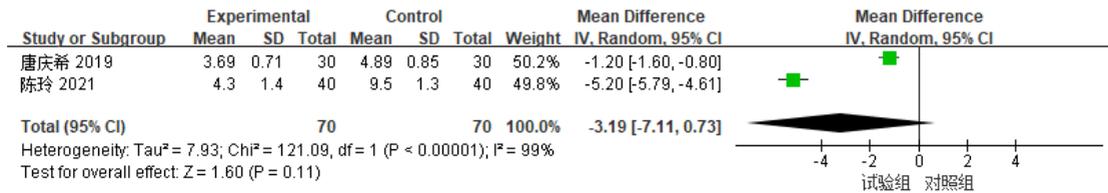


图8 两组NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in NIHSS scores between two groups

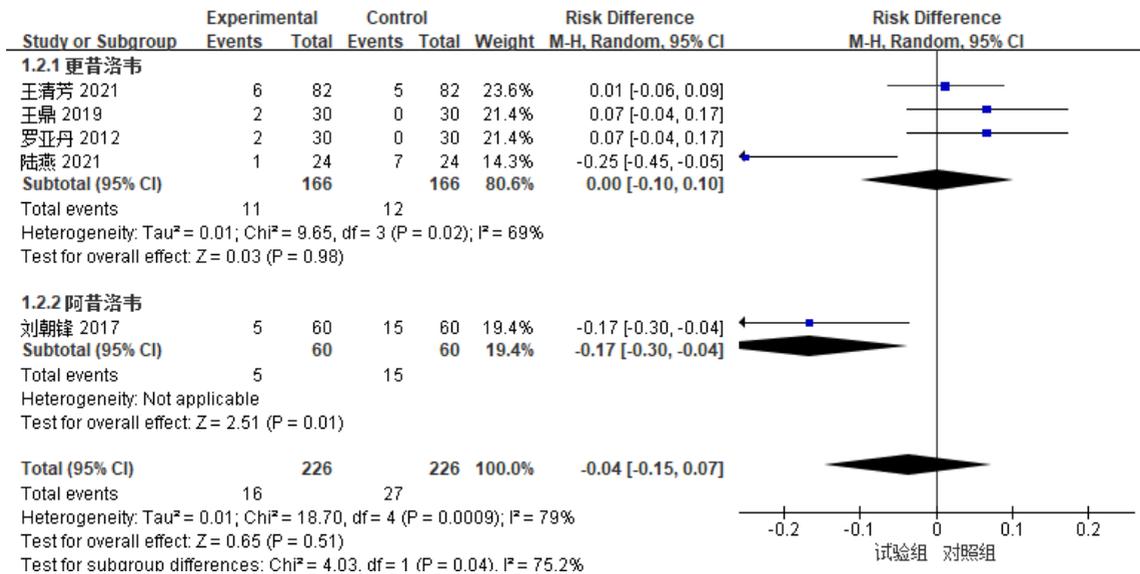


图9 两组不良反应发生率的Meta分析

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in incidence of adverse reactions between two groups

表2 GRADE评价及推荐强度

Table 2 GRADE evaluation and recommendations strength

结局指标	RCTs	质量证据评价					n/例		效应量	证据等级
		数量	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他偏倚	试验组		
有效率	13	降一级 ^a	不降级	不降级	不降级	降一级 ^d	485/513	408/490	RR = 1.20, 95%CI (1.14, 1.26)	低
不良反应/并发症	5	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	16/226	27/226	RD = -0.04, 95%CI (-0.15, 0.07)	低
血清NSE水平	3	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	降一级 ^d	172	172	SMD = -1.73, 95%CI (-2.28, -1.18)	极低
血清S100蛋白	2	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	降一级 ^d	142	142	MD = -0.11, 95%CI (-0.13, -0.10)	极低
血清CAT水平	2	降一级 ^a	不降级	不降级	降一级 ^c	不降级	112	112	MD = 0.98, 95%CI (0.66, 1.30)	极低
血清LPO水平	2	降一级 ^a	不降级	不降级	降一级 ^c	不降级	112	112	MD = -1.42, 95%CI (-1.95, -0.89)	极低
NIHSS评分	2	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	降一级 ^d	70	70	MD = -3.19, 95%CI (-7.11, 0.73)	极低

a-分配及盲法不明确; b-异质性大; c-样本量小; d-可能存在发表偏倚

a-distribution and blinding method are unclear; b-heterogeneity is large; c-sample size is small; d-there may be publication bias

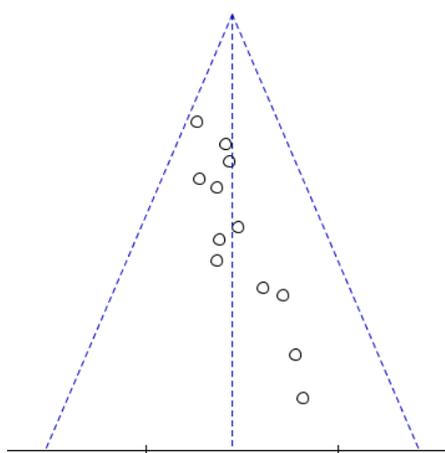


图10 两组有效率的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of effective rate between two groups

经细胞进行繁殖,直接破坏脑组织,对神经功能造成不同程度的损伤,并刺激脑血管内皮细胞增殖,引起脑组织缺血缺氧,产生大量的氧自由基和炎症反应,使病毒性脑炎患者红细胞超氧化物歧化酶活性降低^[32-33]。故清除自由基、阻断自由基反应,减轻机体的氧化应激损伤为治疗病毒性脑炎提供了新的思路。依达拉奉是一种脑保护剂,具有改善脑血管微循环的效果,虽然药品说明书推荐用于改善急性脑梗塞所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍,而未表明可以用于病毒性脑炎的治疗,但由于其具有相对有利的脑渗透性,可以清除由于神经损伤产生的大量氧自由基,抑制脂质过氧化,对心脏、血管和大脑的缺血性损伤和炎症具有保护作用^[34]。因此,从理论上来说其可以提高病毒性脑炎的疗效,有学者将其应用到病毒性脑炎的治疗中,取得了不错的疗效^[24]。

NSE作为神经元损伤标志酶的灵敏指标,是脑组织中神经胶质细胞特异蛋白,组织损伤后可透过血脑屏障进入外周血液^[35-36],血清CAT为典型抗氧化物质,LPO为机体氧化代谢产物,可反映神经细胞脂质氧化的程度^[37],故选择它们作为结局指标来评价脑神经组织损伤程度。本研究评价结果表明:依达拉奉联合抗病毒药物治疗能显著提高临床有效率,提高患者血清CAT水平,降低LPO水平、S-100蛋白水平、血清NSE水平和NIHSS评分。说明联合应用依达拉奉可抑制脂质过氧化,减轻神经组织损伤的程度,提高病毒性脑炎的疗效,降低后遗症的发生率和复发率,从而改善患者的生活质量。

3.3 依达拉奉治疗病毒性脑炎的安全性评价

本研究仅5篇文献^[15-16,20,22,27]报告了不良反应或

并发症,试验组和对照组均未报告死亡病例,两组均报告的不良反应或并发症为:高热、抽搐、精神症状、智力障碍,大小便失禁,行为改变,试验组可出现对照组中未出现的肌酐和尿素氮升高,但停药后可恢复正常,经系统评价后两组的不良反应和并发症发生率差异无统计学意义,不过此结局指标存有异质性,仍需要扩大样本量进一步验证。

3.4 本研究结果的临床意义

本研究聚焦于国内外有关依达拉奉治疗病毒性脑炎的随机对照试验,但此属依达拉奉超说明书用药,临床医生应用颇有顾虑,因此只纳入14篇文献,全是中文文献,共纳入1128例病毒性脑炎患者,均应用了抗病毒药物治疗。系统评价结果表明依达拉奉联合抗病毒药物治疗能显著提高患者的有效率,改善患者血清学神经功能指标和NIHSS评分,且未增加药物的不良反应率,但依达拉奉有关药品说明书中明确的适应症并不包括病毒性脑炎,考虑此可能与临床上缺少相关的大样本、多中心、严格的设计方案的临床试验有关。

本研究具有纳入样本量较多和结局指标较全面,漏斗图提示发表偏倚的可能性较小,偏倚工具评价示研究总体证据为低风险或风险等级不确定,出现高风险较少等优点。但各研究间存在异质性,GRADE证据评价结局指标为低质量或极低质量等级,可能与纳入此结局指标的文献数量较少、抗病毒药物种类、剂量使用不一致、患者年龄差距等有关,故希望以后临床上能多开展有关依达拉奉治疗病毒性脑炎的临床试验,以获取更多的临床数据来进行验证。

3.5 本研究的不足之处及改进方向

本研究存在以下不足:(1)纳入文献均为中文文献,语种单一。(2)根据风险评估表,个别研究未表明具体的随机分配方法,所有研究均未提及分配隐藏和盲法,可能存在偏倚风险。(3)报告结局指标的样本量较少,可能是导致结果出现异质性的主要原因。(4)GRADE系统评价此研究证据等级偏低,推荐强度为弱推荐,表明其研究结果具有一定的局限性。希望未来再做依达拉奉治疗病毒性脑炎相关临床试验时,设计方案更加严谨,如描述其具体的随机分配方法、尽量采用盲法、增加样本数量、结局指标不单报告其有效率,还要关注血清学指标、NIHSS评分和不良反应等。

4 结论

当前证据表明使用依达拉奉超适应症治疗病

病毒性脑炎能提高临床疗效,且不良反应或并发症较少,具有一定的安全性,但因循证医学证据质量较低,尚需开展大样本、多中心、高质量、更加严格的循证医学进一步评价,为临床治疗病毒性脑炎提供合理且高效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] David C R, Stan N F, Randall S S, et al. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1021-1026.
- [3] 邱凯锋,何志超,陈泽鹏,等.《超说明书用药循证评价规范》团体标准解读 [J]. *今日药学*, 2021, 31(11): 811-814.
Qiu K F, He Z C, Chen Z P, et al. Interpretation of the group standard on "Evidence-based evaluation of over-specified drug use" [J]. *Pharm Today*, 2021, 31(11): 811-814.
- [4] Tyler K L. Update on herpes simplex encephalitis [J]. *Rev Neurol Dis*, 2004, 1(4): 169-178.
- [5] Silva M T. Viral encephalitis [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71(9B): 703-709.
- [6] Shakkour Z, Issa H, Ismail H, et al. Drug repurposing: Promises of edaravone target drug in traumatic brain injury [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(12): 2369-2391.
- [7] Guo L, Pan J, Li F, et al. A novel brain targeted plasma exosomes enhance the neuroprotective efficacy of edaravone in ischemic stroke [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2021, 15(1): 107-116.
- [8] 刘琛,褚燕琦,闫素英,等. 93例依达拉奉注射液药品不良反应报告分析 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(3): 174-178.
Liu C, Chu Y Q, Yan S Y, et al. Report analysis of adverse drug reactions of 93 cases of edaravone injection [J]. *China Pharmacovig*, 2019, 16(3): 174-178.
- [9] 徐玲. 依达拉奉临床运用情况 115 例分析 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8(8): 194-197.
Xu L. Analysis of 115 cases of clinical use of edaravone [J]. *Chin J Pharm Sci*, 2018, 8(8): 194-197.
- [10] 李雪迎. Meta 分析研究设计中的 PICOS 原则 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(11): 611.
Li X Y. Principles of PICOS in Meta-analysis study design [J]. *Chin J Interv Cardiol*, 2016, 24(11): 611.
- [11] 赵永波,赵圣杰. 病毒性脑炎的诊断与治疗 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2010, 10(1): 91-93.
Zhao Y B, Zhao S J. Diagnosis and treatment of viral encephalitis [J]. *Neurol Dis Mental Health*, 2010, 10(1): 91-93.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 病种质量控制标准 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 32.
Ministry of Health of the People's Republic of China. *Disease Quality Control Standards* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 1992: 32.
- [13] Higgins J, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the Cochrane collaboration (Ed s) [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2011, 5(2): S38.
- [14] 陈乾,郭宏举,常李荣,等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(2): 364-374.
Chen Q, Guo H J, Chang L R, et al. A systematic review of apatinib mesylate in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(2): 364-374.
- [15] 王清芳. 依达拉奉联合抗病毒治疗对病毒性脑炎患者血清NSE、S100B及氧化应激指标的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(17): 2975-2977.
Wang Q F. Effect of edaravone combined with antiviral therapy on serum NSE, S100B and oxidative stress indicators in patients with viral encephalitis [J]. *Med Theo Pract*, 2021, 34(17): 2975-2977.
- [16] 陆燕. 依达拉奉注射液治疗病毒性脑炎的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2021, 27(16): 70-71.
Lu Y. Efficacy of edaravone injection in the treatment of viral encephalitis [J]. *Contem Med*, 2021, 27(16): 70-71.
- [17] 唐庆希,林弘. 依达拉奉治疗病毒性脑炎的临床效果 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2019, 33(2): 198-201.
Tang Q X, Lin H. Clinical effect of edaravone in the treatment of viral encephalitis [J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2019, 33(2): 198-201.
- [18] 高潞,刘颖. 观察依达拉奉注射液在病毒性脑炎治疗中的作用 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(55): 150.
Gao L, Liu Y. Observation of the effect of edaravone injection in the treatment of viral encephalitis [J]. *Electro J Clin Med Liter*, 2018, 5(55): 150.
- [19] 易继平,黄凤珍,陈斌,等. 依达拉奉注射液治疗病毒性脑炎的疗效观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(98): 19218-19219.
Yi J P, Huang F Z, Chen B, et al. Efficacy observation of edaravone injection in the treatment of viral encephalitis [J]. *Electro J Clin Med Liter*, 2017, 4(98): 19218-19219.
- [20] 刘朝锋. 依达拉奉对病毒性脑炎患者血清蛋白代谢的影响 [J]. *四川生理科学杂志*, 2017, 39(1): 26-28.
Liu C F. Effects of edaravone on serum protein metabolism in patients with viral encephalitis [J]. *Sichuan J Physiol Sci*, 2017, 39(1): 26-28.
- [21] 王昆,刘新生,冯丽君. 病毒性脑炎采用依达拉奉注射液治疗的临床探讨 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(11): 175-176.
Wang K, Liu X S, Feng L J. Clinical study on the treatment of viral encephalitis with edaravone injection [J]. *China Pract Med*, 2015, 10(11): 175-176.

- [22] 罗亚丹. 依达拉奉联合更昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性脑炎的临床观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(1): 56-57.
Luo Y D. Clinical observation of edaravone combined with ganciclovir in the treatment of herpes simplex encephalitis [J]. J Guiyang Univ Tradit Chin Med, 2012, 34(1): 56-57.
- [23] 张一攀, 宋嘉华, 邱荣仙. 增强MRA及依达拉奉在单纯疱疹病毒性脑炎中的临床研究 [J]. 海峡药学, 2010, 22(10): 86-88.
Zhang Y P, Song J H, Qiu R X. Clinical study of enhanced MRA and edaravone in herpes simplex encephalitis [J]. Strait Pharm, 2010, 22(10): 86-88.
- [24] 王宽红, 成培霞, 王江峰, 等. 依达拉奉对病毒性脑炎患者血清蛋白代谢及脑脊液相关指标的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15): 3422-3424.
Wang K H, Cheng P X, Wang J F, et al. Study on the effect of edaravone on serum protein metabolism and cerebrospinal fluid-related indicators in patients with viral encephalitis [J]. Chin J Hosp Infect Dis, 2016, 26(15): 3422-3424.
- [25] 陈玲. 依达拉奉联合阿昔洛韦治疗病毒性脑炎的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(23): 65-66.
Chen L. Clinical effect of edaravone combined with acyclovir in the treatment of viral encephalitis [J]. J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(23): 65-66.
- [26] 李华德. 依达拉奉注射液在病毒性脑炎治疗中疗效分析 [J]. 医学信息, 2013, 26(18): 555-556.
Li H D. Efficacy analysis of edaravone injection in the treatment of viral encephalitis [J]. Med Inform, 2013, 26(18): 555-556.
- [27] 王鼎. 单纯疱疹病毒性脑炎依达拉奉与更昔洛韦联合治疗的临床疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2019, 29(18): 276.
Wang D. Clinical observation on the combined treatment of edaravone and ganciclovir in herpes simplex encephalitis [J]. China Health Nutr, 2019, 29(18): 276.
- [28] 章玲, 蒋辉, 管得宁, 等. 依达拉奉注射液在病毒性脑炎治疗中的作用 [J]. 海南医学, 2009, 20(10): 51-52.
Zhang L, Jiang H, Guan D N, et al. The role of edaravone injection in the treatment of viral encephalitis [J]. Hainan Med, 2009, 20(10): 51-52.
- [29] 车连容, 何莹, 赖宝龙. 静脉用药调配中心超说明书用药的分级管理研究 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(2): 117-120.
Che L R, He Y, Lai B L. Study on hierarchical management of over-label drugs in intravenous drug dispensing center [J]. Chin J Med Scie, 2022, 12(02): 117-120.
- [30] 许宇彪. 超说明书用药的法律风险及防范策略 [J]. 法制博览, 2020(36): 174-176.
Xu Y B. Legal risks and prevention strategies of over-prescribed drugs [J]. Legal Expo, 2020(36): 174-176.
- [31] 张丽娜, 马茂雷. 阿昔洛韦与纳洛酮在小儿病毒性脑炎治疗中的应用价值 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18(S1): 172-173.
Zhang L N, Ma M L. The application value of acyclovir and naloxone in the treatment of pediatric viral encephalitis [J]. Chin J Phys, 2016, 18(S1): 172-173.
- [32] Tyler K L. Acute Viral Encephalitis [J]. N Engl J Med, 2018, 379(6): 557-566.
- [33] 李艳丽. 纳洛酮治疗小儿病毒性脑炎26例的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(32): 122-123.
Li Y L. Observation on the efficacy of naloxone in the treatment of 26 children with viral encephalitis [J]. China Pract Med, 2010, 5(32): 122-123.
- [34] Kikuchi K, Tancharoen S, Takeshige N, et al. The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(7): 13909-13930.
- [35] Yamada R, Hattori K, Tachikawa S, et al. Control of adhesion of human induced pluripotent stem cells to plasma-patterned polydimethylsiloxane coated with vitronectin and γ -globulin [J]. J Biosci Bioeng, 2014, 118(3): 315-322.
- [36] 潘可达, 方慧, 郑默, 等. 大剂量丙种球蛋白对病毒性脑炎患者脑脊液中血清神经功能指标及相关炎症因子表达水平的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(9): 1929-1932.
Pan K D, Fang H, Zheng M, et al. Effects of high-dose gamma globulin on the expression levels of serum neurological function indexes and related inflammatory factors in cerebrospinal fluid of patients with viral encephalitis [J]. Chin J Hosp Infect Dis, 2017, 27(9): 1929-1932.
- [37] 王海滨. 神经节苷脂联合高压氧对脑梗死介入术后神经功能康复及氧化应激损伤的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 2002-2005.
Wang H B. Effects of gangliosides combined with hyperbaric oxygen on neurological rehabilitation and oxidative stress injury after interventional cerebral infarction [J]. J Hainan Med Coll, 2017, 23(14): 2002-2005.

[责任编辑 李红珠]