

疏血通注射液治疗急性脑梗死临床疗效和安全性的系统评价

李洁¹, 陈赫军¹, 董维森¹, 孙志毅², 种宝贵^{1*}

1. 哈励逊国际和平医院 药学部, 河北 衡水 053000

2. 衡水市食品药品检验检测中心, 河北 衡水 053000

摘要: 目的 以银杏叶提取物注射剂为对照药, 系统评价疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性。方法 检索PubMed、中国知网(CNKI)、中国生物医学全文数据库(CBM)、维普网(VIP)、万方数据库, 收集疏血通注射液对比银杏叶提取物治疗急性脑梗死的随机对照研究(RCTs), 检索年限为从建库至2016年7月。由2名研究者独立提取数据、评价质量, 并交叉核对, 采用RevMan 5.2软件进行Meta分析。结果 纳入11项RCTs, 1338例患者。Meta分析结果显示, 疏血通注射液的临床总有效率[RR=1.17, 95%CI(1.11, 1.23), $P<0.01$], 降低神经功能缺损评分[MD=-4.46, 95%CI(-6.07, -3.25), $P<0.01$]和提高生活能力评分[MD=13.98, 95%CI(11.30, 16.65), $P<0.01$]均显著优于银杏叶提取物制剂, 两组均未发生严重不良反应。结论 现有证据表明疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效、改善神经功能缺损和生活能力均优于银杏叶提取物。

关键词: 疏血通注射液; 银杏叶提取物; 银杏达莫注射液; 舒血宁注射液; 急性脑梗死; 循证研究

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)10-1488-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.027

A system review on efficacy and safety of Shuxuetong Injection in treatment of acute cerebral infarction

LI Jie¹, CHEN He-jun¹, DONG Wei-sen¹, SUN Zhi-yi², CHONG Bao-gui¹

1. Department of pharmaceutical, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

2. Food and Drug Inspection and Testing Center of Hengshui City, Hengshui 053000, China

Abstracts: Objective Using *Ginkgo biloba* extract injection as control drug, to systematically review the efficacy and safety of Shuxuetong Injection in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Database including PubMed, Medline, CNKI, VIP and WanFang Data were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about Shuxuetong Injection versus *G. biloba* extract injection in the treatment of acute cerebral infarction from database setup time to July of 2016. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. The meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** Total of 11 RCTs, 1338 patients were included. Meta-analysis showed that Shuxuetong Injection was significantly better than *G. biloba* extract injection in clinical total effective rate [RR = 1.17, 95%CI(1.11, 1.23), $P<0.01$], reducing neurological deficit score [MD = -4.46, 95%CI (-6.07, -3.25), $P<0.01$] and improving life ability score [MD = 13.98, 95%CI (11.30, 16.65), $P<0.01$], there was no serious adverse reaction in both groups. **Conclusion** Current evidence shows that Shuxuetong Injection is effective and safe in the treatment of acute cerebral infarction better than *G. biloba* extract injection.

Key words: Shuxuetong Injection; *Ginkgo biloba* extract injection; Yinxing Damo Injection; Shuxuening Injection; acute cerebral infarction; evidence based research

急性脑梗死(acute cerebral infarct)也称脑卒中, 是由于供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成, 使腔管狭窄甚至闭塞, 导致急性脑供血不足

而发病, 因此改善血液循环, 增加脑血管供血是急性脑梗死的主要治疗方案。近年来, 活血化瘀类中药注射剂在急性脑梗死的治疗作用已逐渐被临床上

收稿日期: 2017-06-03

基金项目: 河北省衡水市科学技术研究与发展计划课题项目(衡科字【2016】3号-15022)

作者简介: 李洁, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为中医药循证药学。Tel: 13932886569 E-mail: 812731336@qq.com

*通信作者 种宝贵, 男, 本科, 主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 18003188168 E-mail: 2435055895@qq.com

认可和接受,其中银杏叶提取物制剂和疏血通注射液是应用较为广泛的两类活血化瘀类注射剂,循证医学研究显示在常规治疗的基础上分别联用疏血通注射液或银杏叶提取物,均能有效提高急性脑梗死的临床疗效,改善神经功能缺损评分和生活能力评分,且安全性较好^[1-2]。白润爱等^[3]报道疏血通注射液可有效改善急性脑梗死患者血流动力学指标,降低患者血清血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)的表达,对脑梗塞的治疗有积极作用。

本课题组在前期文献调研中发现,目前学术期刊发表的疏血通注射液对比银杏叶提取物治疗急性脑梗死的随机对照研究多为样本量小、临床评价指标不统一,按照牛津循证医学中心证据水平评价标准,病例系列研究(包括低质量队列研究和随机对照研究)的证据水平仅为4级,推荐等级仅为C级^[4],因此临床推荐等级有限。本研究采用Meta分析法,对银杏叶提取物注射剂对比疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性进行循证医学研究,为临床决策提供可信的理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

计算机检索 PubMed、中国学术文献总库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数字化期刊库、维普中文科技期刊数据库(VIP)等数据库,采用主题词和自由词检索相结合的检索方法,在数据库中选择高级检索。中文检索词为疏血通注射液、银杏达莫注射液、舒血宁注射液、脑梗死、脑卒中、随机对照研究(RCTs),英文检索词为 Shuxuetong Injection, *Ginkgo biloba* extract injection, Shuxuening Injection, cerebral infarction, cerebral stroke, randomized controlled study。检索时限均为建库至2016年7月。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 公开发表的临床 RCTs,盲法不限、语种为中文或英文;均符合《第四届全国脑血管病学术会议制定的脑梗死》^[5]诊断标准,且经颅脑电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)检查确诊为急性脑梗死,发病在72 h内,并排除颅内出血、合并严重器质性疾病、感染性疾病、脑创伤、严重心血管疾病及近期手术患者;入选患者分为疏血通组和银杏叶提取物组,以临床总有效率、治疗前后神经功能缺损评分和生活能力评

分改善程度及不良反应发生率为主要评价指标。

1.2.2 排除标准 疏血通注射液和银杏叶提取物注射液联合使用;两组基础治疗措施不一致;未对两组基线进行对比研究;药物用法用量不完全清楚;综述及基础性研究者;重复发表的文献;不能获取全文文献。

1.3 文献质量评价标准

根据 Cochrane 系统评价手册 5.0^[6]的 RCTs 质量评价,按照随机方法、分配隐藏、盲法及失访或回访4个方面将纳入研究质量分为A、B、C3级。其中完全满足以上4条者质量标准为A级,低度偏倚,发生偏倚的可能性最小;完全满足1条及其以上者质量标准B级,中度偏倚;1条或1条以上的标准完全不满足者质量标准C级,发生偏倚高度可能。

1.4 数据提取

由2名研究者交叉、独立评价和数据提取,如遇分歧时,由第三位研究人员或咨询相关专业人士。提取有效数据包括:纳入研究文献及受试者的基本信息;疏血通注射液、银杏达莫注射液、舒血宁注射液用法用量和给药疗程;结局指标的相关数据。

1.5 统计学方法

应用 RevMan 5.2 统计软件进行统计学分析处理。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用均数差(MD)进行统计,以95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$,表明各亚组间异质性无统计学差异,采用固定效应模型进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间具有异质性,采用随机效应模型分析统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献71篇,严格按照纳入及排除标准,最终纳入11项RCTs,1338例患者,疏血通组701例,银杏叶提取物组637例。结局指标以①临床总有效率,②神经功能缺损评分,③生活能力评分,④不良反应共4项进行评定。纳入文献的基本信息见表1。

2.2 临床总有效率的 Meta 分析

纳入10项研究^[7, 9-17],各研究间无统计学异质性($P=0.53$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,见图1。结果显示,疏血通的临床总有效率显著大于银杏叶提取物,差异性有统计学意义[RR=1.17, 95%CI

表 1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic features of literature

第一作者	发表年	疏血通组				银杏叶提取物组				疗程/	结局指标
		n/例	性别(男/女)	年龄/岁	用量/mL	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	用量/mL		
唐明山 ^[7]	2007	78	44/34	65.7±10.5	6	59	33/26	66.4±9.6	银杏达莫 25	21	① ③④
张培丽 ^[8]	2014	50	28/20	67.4±10.2	6	50	26/24	65.9±11.5	银杏达莫 25	12	②③
曾青青 ^[9]	2016	40	21/19	56.4±1.4	6	40	20/20	56.5±1.5	银杏达莫 25	14	①②③
王 松 ^[10]	2012	56	—	—	6	56	—	—	银杏达莫 25	14	①③
孙宝景 ^[11]	2015	100	54/46	63.5±11.6	6	100	55/45	60.5±14.6	舒血宁 20	14	①②
曾琼莉 ^[12]	2015	100	58/42	58.3±9.5	6	100	60/40	59.1±10.3	舒血宁 10	14	①②④
李宝柱 ^[13]	2010	58	36/22	59.5±7.6	6	42	26/16	62.2±5.8	舒血宁 20	15	①②④
温丽民 ^[14]	2012	48	25/23	67.5±12.3	6	48	27/21	69.4±12.7	舒血宁 20	14	①②④
熊上中 ^[15]	2013	34	—	—	6	34	—	—	舒血宁 20	14	①②④
韩俊江 ^[16]	2012	67	—	—	6	50	—	—	舒血宁 20	14	①②
魏亚芬 ^[17]	2009	70	45/25	66±7.3	6	58	36/22	66±6.8	舒血宁 20	15	①②

—: 不清楚

—: Unknown

(1.11, 1.23), $P<0.01$ 。

按银杏叶提取物的类别进行亚组分析。(1) 银杏达莫: 纳入 3 项研究^[7, 9, 10], 各研究间无统计学异质性 ($P=0.68$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型, 结果显示疏血通的临床总有效率显著高于银杏达莫, 差异性有统计学意义[RR=1.22, 95%CI (1.11, 1.34), $P<0.01$]。(2) 舒血宁: 纳入 7 项研究^[11-17], 各研究间无统计学异质性 ($P=0.47$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型, 结果显示疏血通的临床总有效率显著大于银杏达莫, 差异性有统计学意义[RR=1.15, 95%CI (1.08, 1.23), $P<0.01$]。

2.3 文献质量评价结果

11 项研究均为 RCTs, 3 项研究^[7, 9, 13]采用随机数字表法分组, 2 项研究^[14, 16]采用计算机随机分组, 1 项研究^[13]采用双盲法, 所有研究均无退出或失访, 组间均具有可比性。纳入文献的方法学质量评价见表 2。

2.4 神经功能缺损评分改善程度的 Meta 分析

纳入 10 项研究^[7-9, 11-17], 各研究间存在显著异质性 ($P<0.001$, $I^2=93\%$), 采用随机效应模型, 见图 2。结果显示, 疏血通治疗前后神经功能缺损评分下降程度显著大于银杏叶提取物, 两组比较差异

表 2 纳入文献的方法学质量评价

Table 2 Quality evaluation of included literatures

第一作者	发表时间/年	随机方法	分配隐藏	盲法	退出或失访	组间可比性	等级
唐明山 ^[7]	2007	随机数字表法	是	否	无	是	B
张培丽 ^[8]	2014	不清楚	不清楚	否	无	是	C
曾青青 ^[9]	2016	随机数字表法	是	否	无	是	B
王 松 ^[10]	2012	不清楚	不清楚	否	无	是	C
孙宝景 ^[11]	2015	不清楚	不清楚	否	无	是	C
曾琼莉 ^[12]	2015	不清楚	不清楚	否	无	是	C
李宝柱 ^[13]	2010	随机数字表法	是	双盲	无	是	B
温丽民 ^[14]	2012	计算机随机分组	是	否	无	是	B
熊上中 ^[15]	2013	不清楚	不清楚	否	无	是	C
韩俊江 ^[16]	2012	不清楚	不清楚	否	无	是	C
魏亚芬 ^[17]	2009	计算机随机分组	是	否	无	是	B

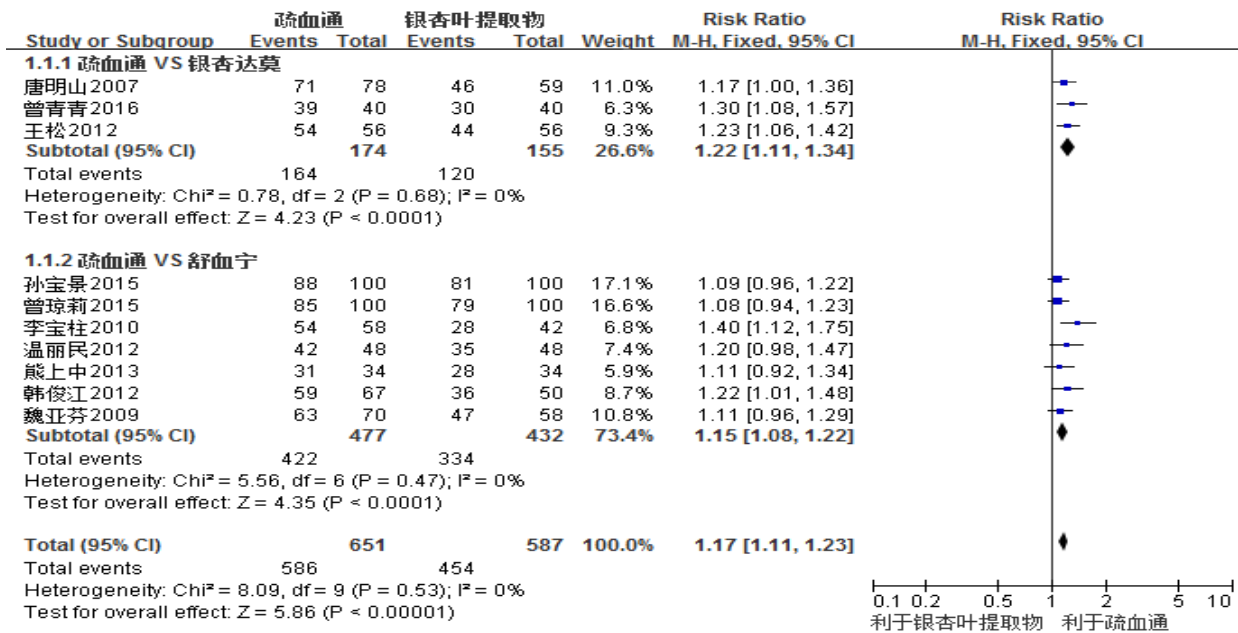


图 1 两组临床总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta analysis of forest plot for incidence of clinical efficacy between two group

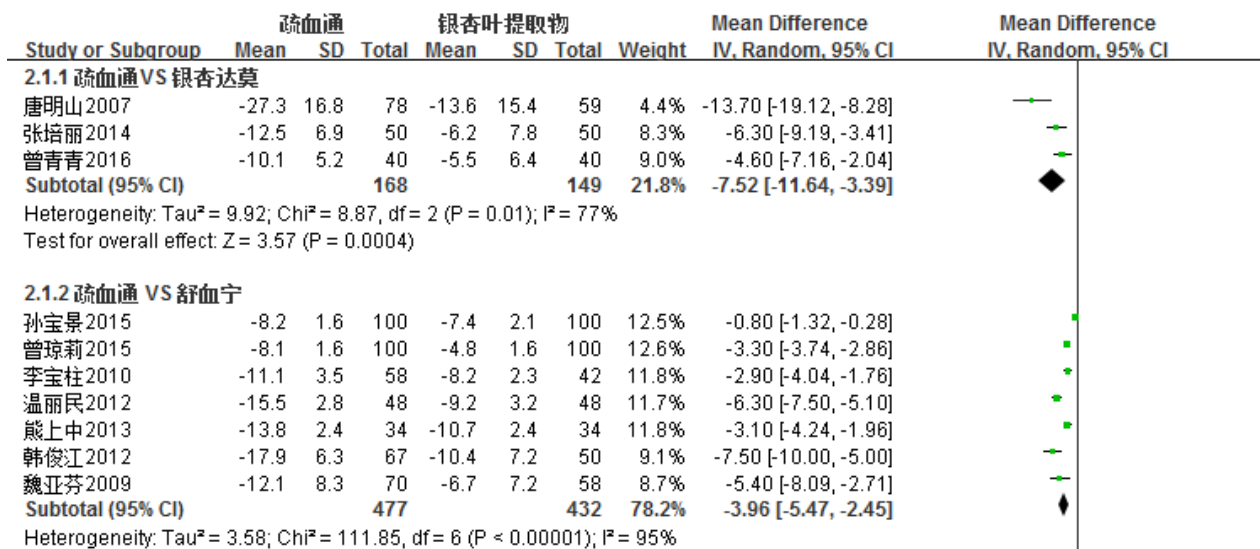


图 2 两组神经功能缺损评分的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta analysis of forest plot for neurological deficit score between two groups

有统计学意义[MD=-4.46, 95%CI (-6.07, -3.25), $P<0.01$].

按银杏叶提取物的类别进行亚组分析。(1) 银杏达莫: 纳入 3 项研究^[7-9], 各研究间存在显著异质性 ($P=0.01$, $I^2=77\%$); 采用随机效应模型, 结果显示疏血通的治疗前后神经功能缺损评分下降程度显著大于银杏达莫, 两组比较差异有统计学意义 [MD=-7.52, 95%CI (-11.64, -3.39), $P=0.0004$]; (2) 舒血宁: 纳入 7 项研究^[11-17], 各研究间存在显

著异质性 ($P<0.001$, $I^2=95\%$); 采用随机效应模型, 结果显示疏血通的治疗前后神经功能缺损评分改善程度显著大于银杏达莫, 两组差异有统计学意义 [MD=-3.96, 95%CI (-5.47, -2.45), $P<0.01$].

2.5 生活能力评分改善程度的 Meta 分析

纳入 4 项研究^[7-10], 各研究间存在显著异质性 ($P=0.26$, $I^2=25\%$), 采用固定效应模型, 见图 3。结果显示疏血通治疗前后生活能力评分提高程度显著大于银杏叶提取物, 两组比较差异有统计学意

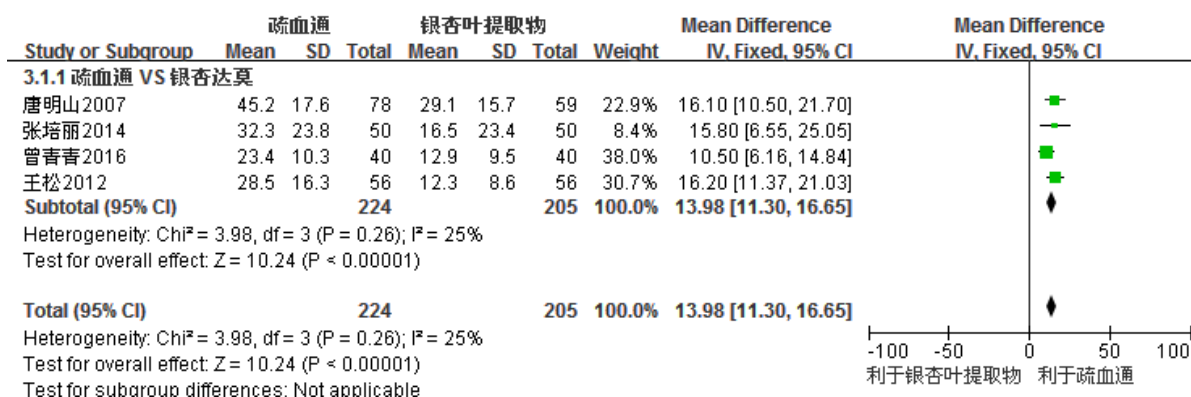


图3 两组生活能力评分的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta analysis of forest plot for life ability score between two groups

义[MD=13.98, 95%CI (11.30, 16.65), $P < 0.01$]。

2.6 安全性

5项研究^[7, 12-14]对两组药物不良反应进行描述性报道,疏血通和银杏叶提取物的不良反应为轻微肠道不适、头晕、胸闷,均未给予任何特殊治疗和措施,停药后上述症状开始自行缓解并消失,未造成严重不良反应。

2.7 敏感度分析

鉴于神经功能缺损评分指标的各研究间异质性明显,考虑不同研究单位间在神经功能缺损评分量化方面存在差异,按纳入研究文献质量对神经功能缺损评分指标进行敏感度分析,见图4。Meta分析结果与图2基本一致,表明研究结果与纳入统计分析的文献质量无关。

2.8 发表偏倚性分析

对主要临床总有效率绘制倒漏斗图,见图5。

所有数据点均匀分布在倒漏斗图对称轴两侧,大部分数据点位于倒漏斗图的顶部,个别数据点散落在倒漏斗图中部,提示纳入研究发表偏倚性较小。

3 讨论

急性脑梗死的脑细胞坏死程度主要由缺血程度和时间决定,近年动态脑血管造影发现发病72 h内有40%~70%患者可以自通,而血管再灌注可加速脑组织自由基的形成,使脑组织在初始缺血损伤的基础上进一步恶化^[18-19]。因此及时清除自由基,改善血液循环是治疗急性脑梗死的关键。疏血通注射液是由水蛭、地龙提取物精制而成的中药注射剂,有明显降低血胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、

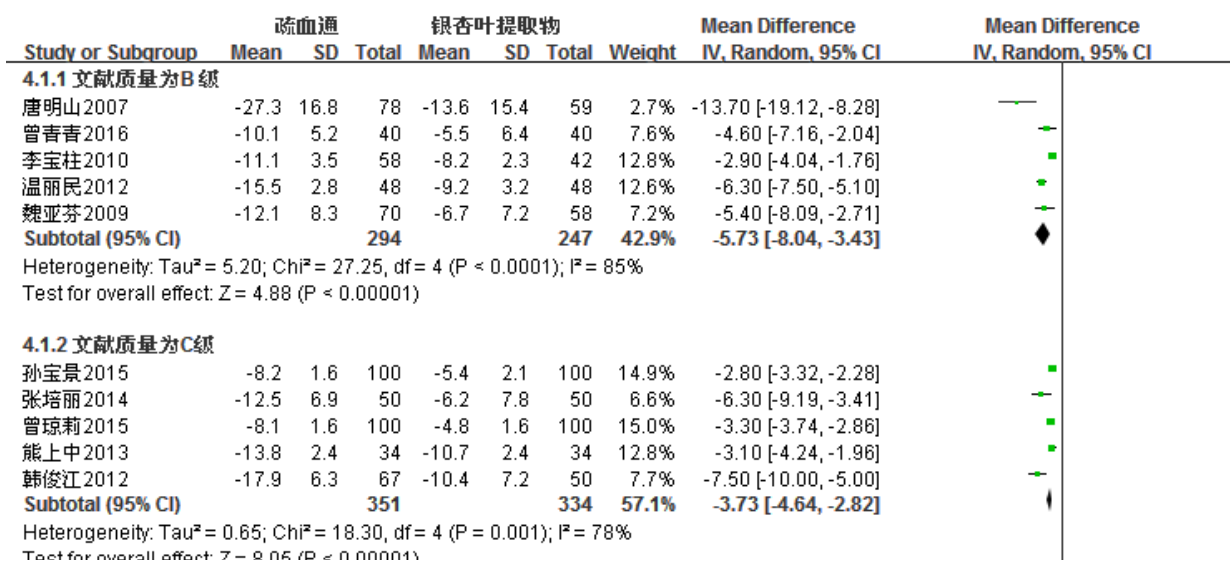


图4 神经功能缺损指标的敏感度分析

Fig. 4 Sensitivity analysis of neurological defects score

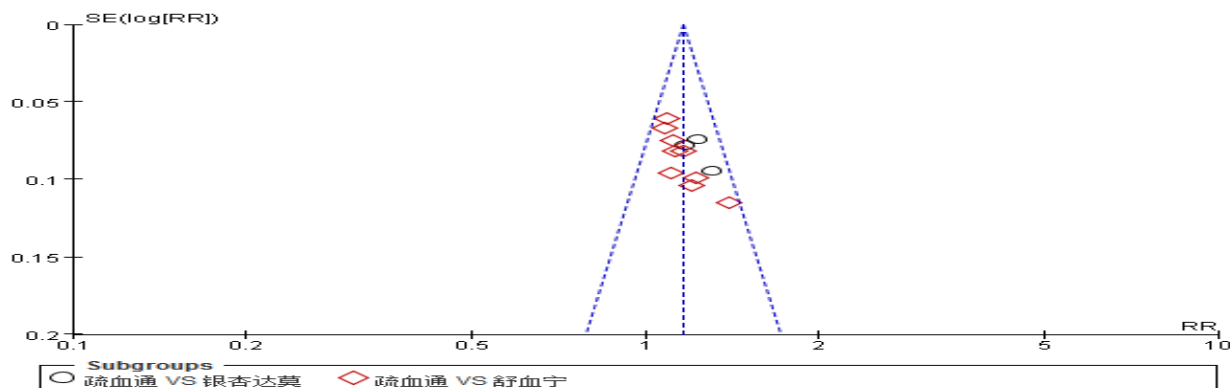


图 5 临床总有效率倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel plot of clinical total effective rate

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-Ch), 提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-Ch) 的作用, 从而起到扩张血管, 改善血液动力学, 降低血黏度的作用^[20]。有临床研究显示, 其在外科手术后的抗凝作用比低分子肝素钙稍弱^[21]。

本研究结果表明疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床总有效率、降低神经功能缺损和提高生活能力方面均明显优于银杏叶提取物注射液, 两者比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。进一步按银杏叶提取物类别进行亚组分析, 结果亦证明疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床总有效率、降低神经功能缺损和提高生活能力均优于银杏达莫注射液和舒血宁注射液, 差异性均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

安全性是制约中药注射剂广泛使用的主要因素之一, 近年来关于中药注射剂是否被应用于临床的争议越来越多。文献报道^[22]疏血通注射液不良反应涉及的系统或器官主要集中在循环系统、神经系统、消化系统、皮肤及其附属器, 银杏叶提取物注射液不良反应主要涉及消化系统损害、中枢及外周神经系统损害、皮肤及其附件损害、心血管系统损害等, 包括胃肠道不适、应激性溃疡、头痛、头晕、皮肤潮红、血压降低、心悸及失眠等。本研究纳入的 11 篇文献中, 均对药物不良反应进行报道, 结果显示疏血通注射液和银杏叶提取物的常见不良反应为轻微头晕、胸闷不适等, 无严重不良反应发生。说明疏血通注射液和银杏叶提取物注射液在临床应用中, 如果严格按照药品说明书的用法用量和《中药注射剂临床应用规范》去执行, 其安全性是值得信赖的。

Meta 分析是基于对现有文献的数据进行提取

后进行统计学分析, 因此 Meta 分析的准确性与纳入研究的文献质量密切相关。本研究纳入的 11 篇文献均为中文文献, 且研究质量不高、部分随机对照研究样本量较小、未进行长期随访等, 可能存在发表偏倚, 因此本研究结论需要更大样本、多中心、高质量的随机对照研究进一步验证。基于现有的文献证据, 认为疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效、改善神经功能缺损和提高生活能力方面均优于银杏叶提取物制剂。

参考文献

- [1] 丁玉峰, 胡敦梅, 徐传新, 等. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(22): 1846-1850.
- [2] 秦劲晨, 陈 捷, 黑赏艳, 等. 银杏叶提取物治疗急性脑梗死随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 190-195.
- [3] 白润爱, 康 娟, 古 联. 疏血通对急性脑梗塞患者脑血流动力学、血清 sICAM-1、IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2016, 27(9): 58-61.
- [4] 杨学宁, 吴一龙. 临床证据水平分级和推荐级别 [J]. 循证医学, 2003, 3(2): 111-113.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 (2010 年版) [J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.
- [6] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M/OL]. (2008-09-01)[2017-02-08]. [http:// community.cochrane.org/handbook-sri](http://community.cochrane.org/handbook-sri).
- [7] 唐明山, 甘碧坤, 卢 伟, 等. 疏血通注射液治疗缺血性脑卒中 78 例 [J]. 中国药业, 2007, 16(11): 40-41.
- [8] 张培丽. 疏血通注射液治疗急性脑梗塞临床观察 [J].

- 光明中医, 2014, 29(2): 320-321.
- [9] 曾青青. 疏血通治疗急性脑梗塞临床观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(5): 33-34.
- [10] 王 松. 银杏达莫治疗脑梗死 56 例临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(34): 612-614.
- [11] 孙宝景. 舒血宁与疏血通治疗急性脑梗死的疗效比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31): 3486-3487.
- [12] 曾琼莉. 舒血宁注射液与疏血通注射液治疗脑血栓疗效对比分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(17): 3888-3889.
- [13] 李宝柱, 杨 敏. 疏血通治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(11): 971-972.
- [14] 温丽民. 疏血通与舒血宁治疗急性脑梗死疗效和安全性的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(31): 139-140.
- [15] 熊上中. 舒血宁与疏血通治疗急性脑梗死的疗效比较 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(8): 9-10.
- [16] 韩俊江. 疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 天津药学, 2012, 24(5): 42-43.
- [17] 魏亚芬, 殷 萍, 徐 琳. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(1): 35-36.
- [18] Ishrat T, Sayeed I, Atif F, et al. Effects of progesterone administration on infarct volume and functional deficits following permanent focal cerebral ischemia in rats [J]. Brain Res, 2009, 1257(27): 94-101.
- [19] Chen F, Suzuki Y, Nagai N, et al. Delayed perfusion phenomenon in rat stroke model at 1.5 TMR: An imaging sign parallel to spontaneous reperfusion and ischemic penumbra [J]. Eur J Radiol, 2007, 61(1): 70-78.
- [20] 郭 磊, 冯东泽, 张保朝, 等. 疏血通注射液对急性脑梗死患者血脂的影响及作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 197-200.
- [21] 陈明会, 王 鑫. 低分子肝素钙和疏血通注射液在外科术后抗凝中的对比研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1028-1031.
- [22] 郭新峰, 温泽淮, 谢雁鸣, 等. 疏血通注射液的临床安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2013, 37(18): 2782-2785.