

消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的Meta分析和GRADE评价

解小龙¹, 孟甜甜¹, 杨芩瑜¹, 高颖^{1, 2*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700

摘要: 目的 系统评价消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性。方法 系统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)和维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、Pub Med、Cochrane Library和Web of science数据库, 收集从建库至2020年5月消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的临床随机对照试验(RCTs), 应用RevMan 5.3软件进行Meta分析, 最后采用GRADE系统对重要结局指标进行证据质量的评价并形成推荐意见。结果 纳入14项RCTs, 共1 093例患者。Meta分析结果显示: 在改善临床总有效率方面, 消栓肠溶胶囊+常规治疗组优于常规治疗组[RR=1.23, 95%CI=(1.15, 1.32), $P<0.000\ 01$]和安慰剂+常规治疗组[RR=1.52, 95%CI=(1.14, 2.02), $P=0.004$]; 在改善神经功能缺损评分方面, 消栓肠溶胶囊+常规治疗组优于常规治疗组[MD_{NIHSS}=-2.70, 95%CI=(-3.80, -1.59), $P<0.000\ 01$; MD_{NDS}=-3.87, 95%CI=(-4.64, -3.09), $P<0.000\ 01$]和安慰剂+常规治疗组[MD_{NIHSS}=-1.87, 95%CI=(-3.27, -0.47), $P=0.009$]; 在改善日常生活能力评分方面, 消栓肠溶胶囊+常规治疗组优于常规治疗组[MD=14.60, 95%CI=(6.17, 23.02), $P=0.000\ 7$]和安慰剂+常规治疗组[MD=36.11, 95%CI=(27.04, 45.18), $P<0.000\ 01$]; 在不良事件发生率方面, 消栓肠溶胶囊+常规治疗组与常规治疗组比较差异无统计学意义[RR=0.86, 95%CI=(0.29, 2.58), $P=0.79$]。GRADE系统评价临床总有效率、神经功能缺损评分、日常生活能力评分, 显示证据等级为低或极低, 推荐强度均为弱推荐。结论 消栓肠溶胶囊在改善急性脑梗死患者临床总有效率、神经功能缺损程度及日常生活质量方面具有一定的疗效, 且安全性较好。但因纳入研究的文献质量不高, 证据等级较低, 故需要样本量更大、质量更高、设计更严格的随机对照试验作进一步论证。

关键词: 消栓肠溶胶囊; 急性脑梗死; 随机对照试验; Meta分析; 系统评价; GRADE评价

中图分类号: R969.3, R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2301-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.028

Meta-analysis and GRADE evaluation of Xiaoshuan Enteric-coated Capsules in treatment of acute cerebral infarction

XIE Xiaolong¹, MENG Tiantian¹, YANG Qinyu¹, GAO Ying^{1,2}

1. Beijing University of Chinese Medicine Dongzhimen Hospital, Beijing 100700, China

2. Institute for Brain Disorders, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To systematically access the efficacy and safety of Xiaoshuan Enteric-coated Capsules for acute cerebral infarction. **Methods** Databases including CNKI, CBM, VIP, Wanfang Data, Pub Med, Cochrane Library and Web of science were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about Xiaoshuan Enteric-coated Capsules in treatment of patients with acute cerebral infarction from inception to May 2020. The included studies were put into Meta-analysis by RevMan 5.3 software. Finally, Evaluated the evidence quality of major outcome indicators and formed recommendations by the GRADE system. **Results** A total of 14 RCTs were included 1 093 patients. The results of Meta-analysis showed that the effective rate of Xiaoshuan Enteric-coated Capsules group was superior to routine medicine group [RR = 1.23, 95%CI = (1.15, 1.32), $P < 0.000\ 01$] and placebo group [RR = 1.52, 95%CI = (1.14, 2.02), $P=0.004$]. On the improving of neurological deficit score, Xiaoshuan Enteric-coated Capsules group was better than routine medicine group [MD_{NIHSS} = -2.70, 95%CI = (-3.80, -1.59), $P < 0.000\ 01$; MD_{NDS} = -3.87, 95%CI(-4.64, -3.09), $P < 0.000\ 01$] and placebo group [MD_{NIHSS} = -1.87, 95%CI = (-3.27, -0.47), $P = 0.009$]. On the improving activity of daily living

收稿日期: 2020-06-30

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1705000;2018YFC1705001)

第一作者: 解小龙(1994—),男,硕士,研究方向为中医药防治脑血管疾病的研究。E-mail:1023764896@qq.com

*通信作者: 高颖(1963—)女,博士生导师,研究方向为中医药防治脑血管疾病的研究。E-mail:gaoying973@126.com

score, also showed a better effectiveness of Xiaoshuan Enteric-coated Capsules group than routine medicine group [MD = 14.60, 95%CI = (6.17, 23.02), $P = 0.000\ 7$] and placebo group [MD = 36.11, 95%CI = (27.04, 45.18), $P < 0.000\ 01$]. And the result showed no statistical significance in safety evaluation between Xiaoshuan Enteric-coated Capsules group and routine medicine group [RR = 0.86, 95%CI = (0.29, 2.58), $P = 0.79$]. However, the results of the GRADE Evaluation showed that the evidence level of the effective rate, neurological deficit score and activity of daily living score were low or very low. The recommendations strength were weak. **Conclusion** Although the results support the conclusion that Xiaoshuan Enteric-coated Capsules is safe and superior to routine medicine group or placebo group on the improving the effective rate, neurological deficit score and activity of daily living score, due to the low study quality and low level of evidence, further large sample and high quality RCTs should be carried out.

Key words: Xiaoshuan Enteric-coated Capsule; acute cerebral infarction; randomized controlled trial; Meta-analysis; systematic review; GRADE evaluation

脑梗死是最常见的卒中类型,占我国脑卒中的69.6%~70.8%,因其具有高发病率、高病死率、高致残率的特点,故严重影响患者的身心健康和生活质量^[1-2]。急性脑梗死一般指脑梗死发病2周内,目前国际上针对急性脑梗死的治疗仍然以血管再通(溶栓、血管内介入治疗)为主,但受时间窗、费用及医疗水平等因素限制,实际受益人群仍然很少^[3-4]。

消栓肠溶胶囊是以补阳还五汤为基础而研制的中成药,2002年经国家药品监督管理局批准上市,主要组成为黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花,具有补气、活血、通络的功效,在急性脑梗死的治疗中具有独特优势^[5]。关于消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的临床研究均提示其安全有效,但未见系统评价的文献报道。因此,本研究基于Meta-分析对消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的有效性与安全性进行系统评价,以期临床合理用药提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),语言为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为急性脑梗死的患者,无性别、年龄、种族等限制,诊断标准符合《各类脑血管病诊断要点》(1995年)^[6]、《中国脑血管病防治指南》(2007年)^[7]或《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》(2010年)^[8]。

1.1.3 干预措施 消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗、消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗。两组患者接受的常规治疗应一致。其中,常规治疗包括给予维持水电解质和酸碱平衡,控制血压、血糖,抗血小板聚集,改善微循环,康复训练等。

1.1.4 结局指标 至少应具备下列结局指标中的1项:临床总有效率、神经功能缺损评分、日常生活能

力评分、不良反应。其中临床总有效率根据1995年《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[9]制定的临床疗效评定标准,将基本痊愈、显著进步、进步合并为有效,其余为无效。

1.2 文献排除标准

(1)无法获取全文的文献;(2)数据不完整或有严重错误的文献;(3)重复发表或数据重复的研究;(4)涉嫌抄袭的文献。

1.3 检索策略

系统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、PubMed、Cochrane Library和Web of science数据库。检索年限均为建库到2020年5月。中文检索词为消栓肠溶胶囊、脑梗死、脑梗、腔隙性脑梗、腔梗、脑血栓、卒中、中风、脑缺血、脑血管病、随机对照试验。英文检索词为Xiaoshuan Enteric-coated Capsule、brain infarction、cerebral infarction、stroke、brain embolism、ischemic stroke、cerebrovascular disorders、RCT。

1.4 文献筛选与资料提取

将检索的文献题录导入NoteExpress 3.2文献管理系统中进行查重,首先排除重复文献。再由2位研究者独立阅读剩余文献的题目和摘要,删去明显非RCT的文献,纳入的RCT则阅读全文,以明确是否符合纳入标准。使用Microsoft Excel 2016建立资料提取表,对最终纳入文献进行资料提取,如有分歧,则通过讨论或咨询专业人士确定。提取资料的内容包括:(1)纳入研究的基本信息,包括第一作者、发表年份等;(2)研究对象的基本特征,如治疗组和对照组的例数、性别组成、平均年龄、干预措施、疗程等;(3)本研究所关注的结局指标和结果测量数据;(4)偏倚风险评价的关键因素。

1.5 方法学质量评价

由2名研究者分别采用Cochrane协作网研发

的“偏倚风险评估工具”^[10]评价纳入研究的质量,包括随机分配方法,分配隐藏,对患者、实施人员实施盲法,对结局评估者实施盲法,结局数据的完整性,选择性报告,其他偏倚。每项均可被评为“低风险”“高风险”或“风险不确定”。研究者独立完成并交叉核对,如有分歧则通过讨论或咨询专业人士确定。

1.6 统计学分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件^[11]进行统计学分析。对于神经功能评分、日常生活能力评分等连续性变量,采用均数差(mean different, MD)作为效应值;而临床总有效率、不良反应发生率等二分类变量,则采用相对危险度(relative risk, RR)作为效应值,并获得各效应量的95%可信区间(95%CI)。统计学异质性采用Cochrane Q检验,以P值表示,检验水准为 $\alpha=0.05$,若 $P \leq 50\%$,则认为各研究间同质性较好,采用固定效应模型进行分析;反之则认为各研究间异质性较大,采用随机效应模型进行分析,需进行亚组分析或敏感性分析,以明确导致异质性的原因。针对研究数量 ≥ 10 篇的结局指标,制作漏斗图分析发表偏倚。

1.7 证据质量及推荐等级

基于Meta-分析结果,运用GRADE工作组于2004年推出的证据质量和推荐强度分级方法系统(以下简称GRADE系统)对重要结局指标进行评价^[12-13]。采用GRADE pro 3.6.1软件进行分析。其中,RCT最初被定为高质量证据,其质量可因5个因素(偏倚风险、不一致性、间接性、精确性、其他因素)下降,最终被评定为高、中、低、极低4个等级。同时结合干预措施的利弊、局限性、适宜人群、成本和卫生保健等其他因素,最终将推荐意见形成强、弱2个等级^[14-15]。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索相关文献174篇,通过查重、阅读题目和摘要后,筛选出21篇作为全文评估,进一步阅读全文排除不符合纳排标准的文献,最终纳入14篇RCTs^[5,16-28],均为中文。

纳入的14项RCTs,包括2个安慰剂对照试验和12个开放对照试验,均在中国进行,且均为双臂RCT。所有研究共涉及1 093例受试者,其中试验组552例、对照组541例。受试者的年龄为20~80岁,男女比例为1.41:1,所有研究的基线均有可比性。

纳入研究的基本信息见表1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的14项研究,在随机分配方法中,5项研究^[16,18,20-21,24]采用随机数字表法,1项研究^[27]采用“区组随机化”,均评为“低风险”,其余8项^[5,17,19,22-23,25-26,28]未提及随机方案,均评为“风险不确定”;所有研究^[5,16-28]均未报告分配隐藏,均评为“风险不确定”;1项研究^[27]报告采用“二级设盲法”,在对患者、实施人员实施盲法中评为“低风险”,对结局评估者实施盲法中评为“风险不确定”,其余13项^[5,16-26,28]均未提及盲法设置,均评为“风险不确定”;1项研究^[20]存在数据缺失,但两组间缺失原因相似,未影响到结果判断,其余研究^[5,16-19,21-28]无数据缺失,均评为“低风险”;所有研究^[5,16-28]对期望结局指标均有报告,均评为“低风险”。见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床总有效率 11项研究^[5,16-18,21-22,24-28]报告了临床总有效率。根据干预措施的不同分为消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗组和消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗组两个亚组进行分析。

消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗组共纳入9项研究^[5,16-18,21-22,24-26],经统计学异质性检验,各研究间均具有同质性($P=0.90$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,见图1。结果显示试验组在提高临床总有效率方面均优于对照组[RR=1.23, 95%CI=(1.15, 1.32), $P<0.000\ 01$]。

消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗组共纳入2项研究^[27-28],经统计学异质性检验,各研究间均具有同质性($P=0.34$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,见图1。结果显示试验组在提高临床总有效率方面均优于对照组[RR=1.52, 95%CI=(1.14, 2.02), $P=0.004$]。

2.3.2 神经功能缺损评分 11项研究^[5,16-18,20-21,23,25-28]详细报告了治疗前后神经功能缺损评分的改善情况,其中8项研究^[5,16,20-21,23,25,27-28]详细报道了治疗前后两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的改善状况,3项研究^[17-18,26]详细报道了治疗前后两组脑卒中患者临床神经功能缺损程度标准(NDS)评分的改善状况。根据不同的评分标准分为NIHSS组和NDS组2个亚组进行分析。

NIHSS评分又根据干预措施的不同分为2个亚组:(1)6项研究^[5,16,20-21,23,25]的干预措施为消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗,经统计学异质性检验,

表1 纳入研究的基本信息
Table 1 Basic information of included literatures

第一作者,发表年	组别	n/例		平均年龄/岁	治疗措施	疗程/d	结局指标
		男	女				
张 毅 ^[5] ,2017	对照	27	23	60.8±7.2	常规治疗	28	①②
	试验	28	22	61.3±6.7	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
胡卫华 ^[16] ,2017	对照	27	15	66.29±5.23	常规治疗	14	①②
	试验	25	17	67.01±5.86	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
王著敏 ^[17] ,2015	对照	19	22	63.90±11.15	常规治疗	30	①③④⑤
	试验	24	16	64.73±10.86	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
俞建洪 ^[18] ,2015	对照	21	14	66.1±3.4	常规治疗	90	①③④⑤
	试验	19	16	65.7±12.3	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
杨 平 ^[19] ,2018	对照	18	12	65.39±10.04	常规治疗	14	⑤
	试验	20	10	66.57±9.36	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
刘红娟 ^[20] ,2019	对照	24	23	60.08±8.54	常规治疗	14	②④
	试验	28	21	59.24±8.26	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
钟建威 ^[21] ,2017	对照	21	23	56.6±2.7	常规治疗	14	①②
	试验	28	24	55.9±2.2	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
王姝瑾 ^[22] ,2016	对照	21	22	63.95±9.08	常规治疗	28	①⑤
	试验	32	20	62.57±10.76	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
张良兵 ^[23] ,2015	对照	16	17	64.1±2.1	常规治疗	14	②
	试验	21	14	63.3±2.2	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
王文敏 ^[24] ,2019	对照	23	19	61.82±7.26	常规治疗	7	①
	试验	24	18	60.42±7.53	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
赵文静 ^[25] ,2015	对照	40		61.3±3.26	常规治疗	28	①②④
	试验	40			常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
浦岩柏 ^[26] ,2014	对照	22	13	—	常规治疗	14	①③
	试验	21	14	—	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
鲁晓玲 ^[27] ,2009	对照	11	9	65±15	常规治疗+安慰剂	14	①②⑤
	试验	12	8	62±18	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		
巫碧佳 ^[28] ,2010	对照	20	10	64±16	常规治疗+安慰剂	28	①②④⑤
	试验	19	11	62±18	常规治疗+消栓肠溶胶囊2粒/次,3次/d		

①-临床总有效率;②-NIHSS评分;③-NDS评分;④-日常生活能力评分;⑤-不良反应;—不清楚

①-effective rate;②-NIHSS score;③-NDS score;④-activity of daily living score;⑤-adverse reaction;—not noted

各研究间的异质性较大($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$),通过敏感性分析推测异质性可能来源于刘红娟等^[20]和张良兵^[23]的研究,采用随机效应模型分析,见图2。结果显示试验组在降低NIHSS评分方面优于对照组[MD=-2.70, 95%CI=(-3.80, -1.59), $P<0.000\ 01$]。(2)2项研究^[27-28]的干预措施为消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗,经统计学异质性检验,各研究间具有同质性($P=0.54$, $P=0\%$),采用固定效应模型分析,见图3。结果显示试验组在降低NIHSS评分方面优于对照组[MD=-1.87, 95%CI(-3.27, -0.47), $P=0.009$]。

NDS评分共纳入3项研究^[17-18,26],干预措施均为

消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗,经统计学异质性检验,各研究间的同质性较好($P=0.29$, $I^2=19\%$),采用固定效应模型分析,见图4。结果显示试验组在降低NDS评分方面优于对照组[MD=-3.87, 95%CI=(-4.64, -3.09), $P<0.000\ 01$]。

2.3.3 日常生活能力评分 5项研究^[17-18,20,25,28]详细报告了治疗前后日常生活能力的改善状况,均以Barthel指数(BI)为评定标准,根据干预措施的不同可分为2组,即消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗组和消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗组。

消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗组纳入4

表2 纳入研究的质量评价结果

Table 2 Quality evaluation results of included literatures

文献来源	随机分配方法	分配隐藏	对患者、实施人员实施盲法	对结局评估者实施盲法	结果数据完整性	选择性报告	其他偏倚
张毅 ^[5] ,2017	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
胡卫华 ^[16] ,2017	随机数字表	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
王著敏 ^[17] ,2015	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
俞建洪 ^[18] ,2015	随机数字表	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
杨平 ^[19] ,2018	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
刘红娟 ^[20] ,2019	随机数字表	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
钟建威 ^[21] ,2017	随机数字表	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
王姝瑾 ^[22] ,2016	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
张良兵 ^[23] ,2015	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
王文敏 ^[24] ,2019	随机数字表	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
赵文静 ^[25] ,2015	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
浦岩柏 ^[26] ,2014	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险
鲁晓玲 ^[27] ,2009	区组随机化	风险不确定	低风险	风险不确定	低风险	低风险	低风险
巫碧佳 ^[28] ,2010	风险不确定	风险不确定	风险不确定	风险不确定	低风险	低风险	低风险

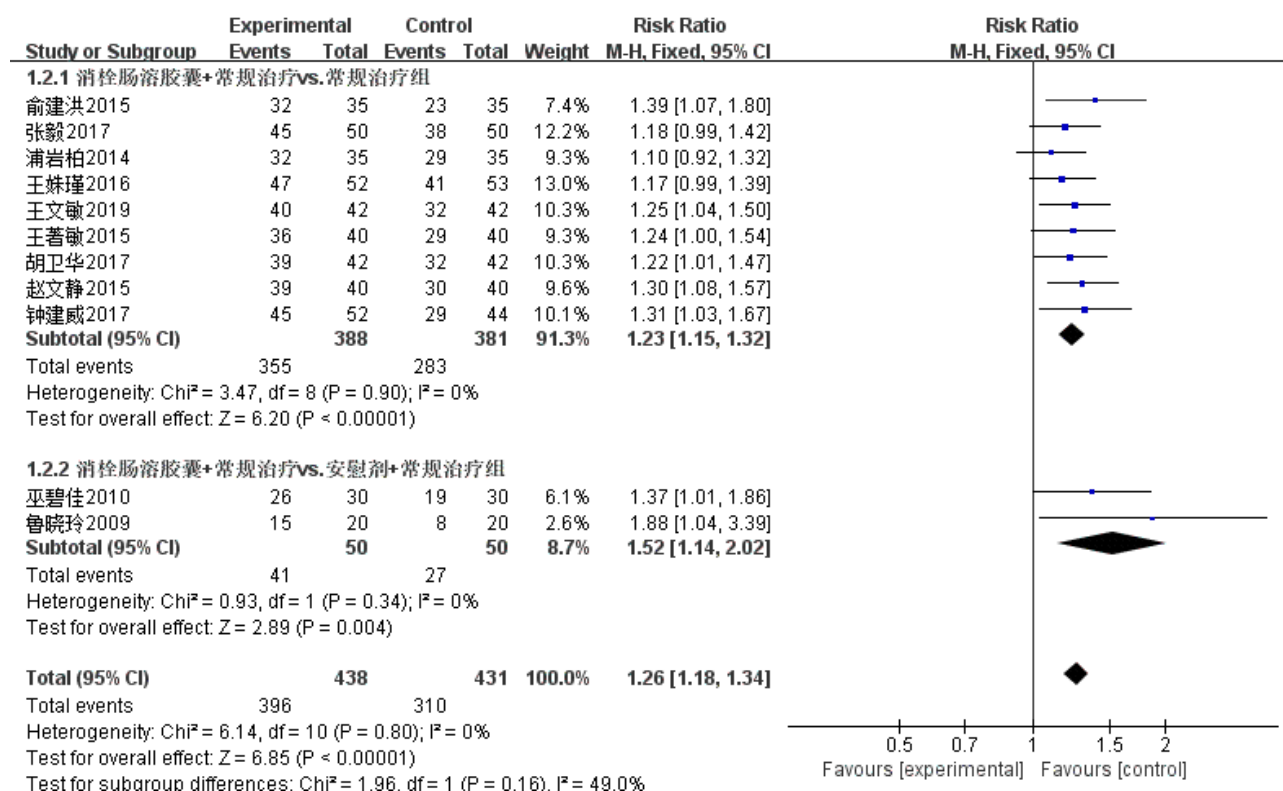


图1 两组临床总有效率的Meta-分析森林图

Fig.1 Forest plot for Meta-analysis of effective rate between two groups

项研究^[17-18,20,25],经统计学异质性检验,各研究间异质性较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 98\%$),经敏感性分析推测异质性来源于王著敏等^[17]的研究,采用随机效应模型分析,见图5。结果显示试验组在提高日常生活能力评分方面优于对照组[MD=16.90,95%CI=(4.28,

29.52), $P = 0.009$]。

消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗组纳入1项研究^[28],试验组35例,对照组35例,见图5。结果显示试验组在提高日常生活能力评分方面优于对照组[MD=36.11,95%CI=(27.04,45.18), $P <$

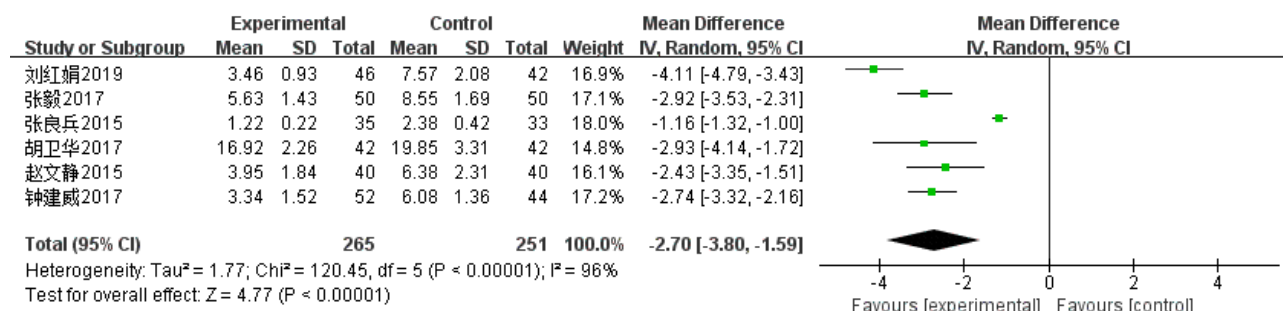


图2 消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗组 NIHSS 评分的 Meta-分析森林图

Fig.2 Forest plot for Meta-analysis of NIHSS score between Xiaoshuan Enteric-coated Capsules group vs routine medicine group

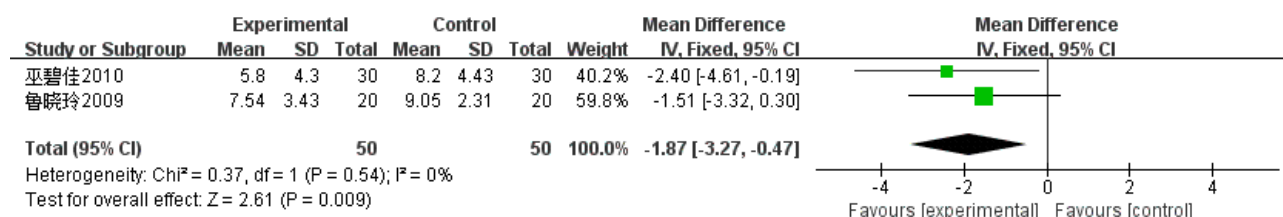


图3 消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗组 NIHSS 评分的 Meta-分析森林图

Fig.3 Forest plot for Meta-analysis of NIHSS score between Xiaoshuan Enteric-coated Capsules group vs placebo group

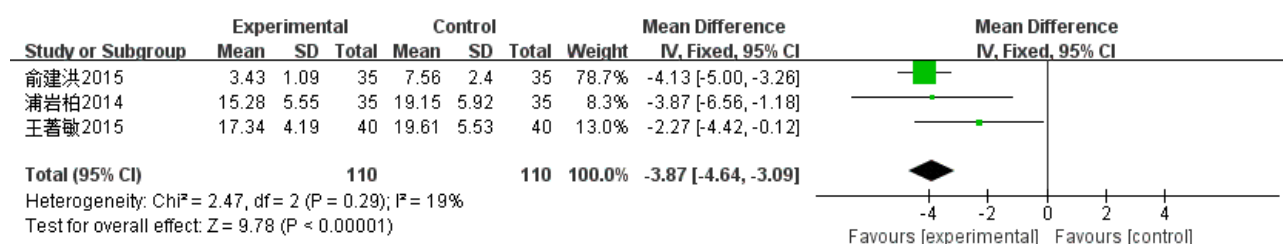


图4 两组 NDS 评分的 Meta-分析森林图

Fig.4 Forest plot for Meta-analysis of NDS score between two groups

0.000 01]。

2.3.4 不良反应发生率 6项研究^[17-19,22,27-28]报告了临床不良反应,其中4项研究^[17-18,27-28]报道无不良反

应发生,2项研究^[19,22]报告有不良反应发生。在报道不良反应的所有研究中,试验组共发生5例不良反应,分别为3例一过性胃肠道反应、1例肝功能轻度

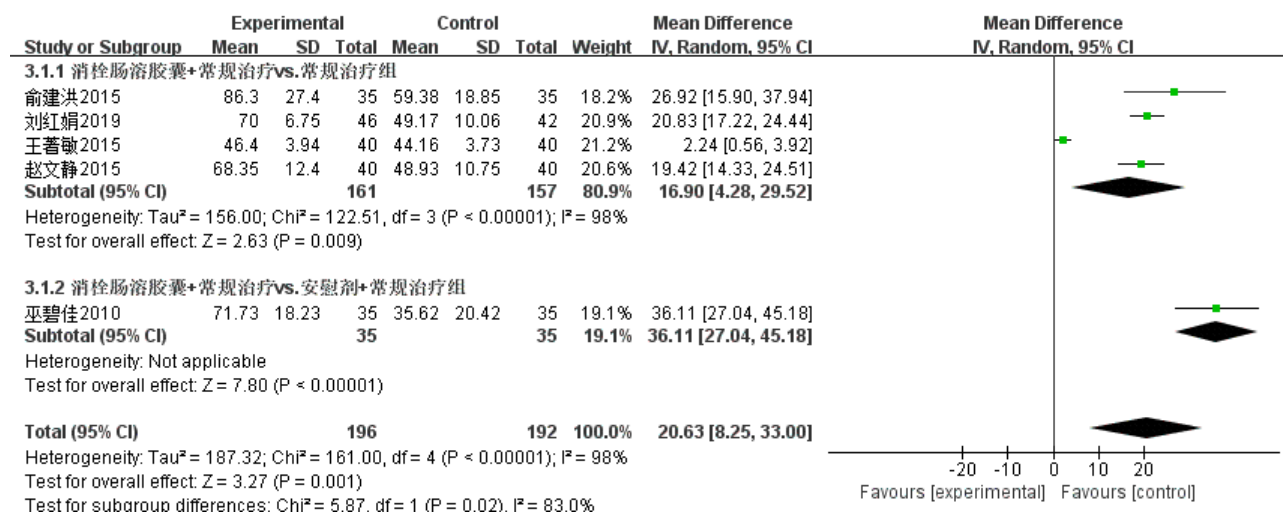


图5 两组 Barthel 指数的 Meta-分析森林图

Fig.5 Forest plot for Meta-analysis of Barthel index between two groups

异常、1例血小板轻度减少;对照组共发生6例不良反应,均为一过性胃肠道反应,以上不良反应均未影响治疗结果。将这2项研究的不良反应发生率进行Meta-分析,经统计学异质性检验,各研究间异质性不大($P=0.17$, $I^2=48\%$),采用固定效应模型分析,见图6。结果显示试验组与对照组相比较,差异无统计学意义[RR=0.86, 95%CI=(0.29, 2.58), $P=0.79$]。

2.4 发表偏倚分析

分别针对临床总有效率和神经功能缺损评分这两项结局指标进行漏斗图的绘制,见图7、8。结果显示临床总有效率的大部分数据点均匀分布在漏斗图对称轴的两侧,且多位于漏斗图的中、上部,仅1个数据点散落在漏斗图的下部;神经功能缺损评分的大部分数据点集中分布在漏斗图对称轴的左侧,且部分数据点散落在漏斗图外,考虑此漏斗

图的不对称性与各研究间存在异质性有关。本研究虽系统地检索了所有消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的相关研究,但所有研究均为阳性结果发表,未见阴性结果,不排除存在小样本且结果为阴性的研究未发表的情况,因此存在一定的发表偏倚。

2.5 GRADE评价及推荐强度

采用GRADE系统对临床总有效率、神经功能评分、日常生活能力评分3个指标进行评价,由于纳入研究的样本量偏小,存在各种偏倚及试验的不精确性,显示证据等级为低或者极低,综合各项因素最终形成推荐强度均为弱推荐,见表3。

3 讨论

3.1 消栓肠溶胶囊的作用机制

急性脑梗死,是指由于各种脑血管病变所致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性坏

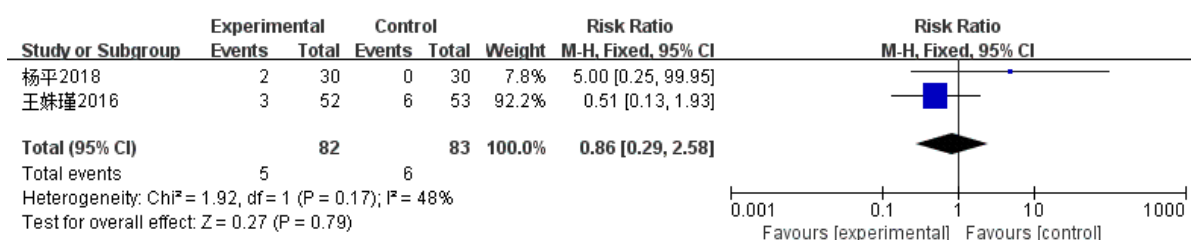


图6 两组不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig.6 Forest plot for Meta-analysis of ADR rate between two groups

表3 GRADE评价及推荐强度

Table 3 GRADE evaluation and recommendations strength

干预措施	结局指标	研究数	证据质量评价				n/例		效应量	证据等级	推荐强度
			偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	试验组	对照组			
消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗	临床总有	9 ^[516-1821-2224-26]	非常严重 ^①	不严重	不严重	不严重	355/	283/	RR=1.23	低	弱
	效率		重 ^①	重	重	重	388	381	95%CI=(1.15,1.32)		
	NIHSS评分	6 ^[51620-212325]	非常严重 ^①	不严重	不严重	不严重	265	251	MD=-2.70	低	弱
			重 ^①	重	重	重			95%CI=(-3.80,-1.59)		
消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 常规治疗	NDS评分	3 ^[17-18, 26]	非常严重 ^①	不严重	不严重	严重 ^②	110	110	MD=-3.87	极低	弱
			重 ^①	重	重	重 ^②			95%CI=(-4.64,-3.09)		
	BI评分	4 ^[17-18, 20, 25]	非常严重 ^①	不严重	不严重	不严重	161	157	MD=16.90	低	弱
			重 ^①	重	重	重			95%CI=(4.28,29.52)		
消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗	临床总有	2 ^[27-28]	非常严重 ^①	不严重	不严重	严重 ^②	41/50	27/50	RR=1.52	极低	弱
	效率		重 ^①	重	重	重 ^②			95%CI=(1.14,2.02)		
	NIHSS评分	2 ^[27-28]	非常严重 ^①	不严重	不严重	严重 ^②	50	50	MD=-1.87	极低	弱
			重 ^①	重	重	重 ^②			95%CI=(-3.27,-0.47)		
消栓肠溶胶囊+常规治疗 vs 安慰剂+常规治疗	BI评分	1 ^[28]	非常严重 ^①	不严重	不严重	严重 ^②	35	35	MD=36.11	极低	弱
			重 ^①	重	重	重 ^②			95%CI=(27.04,45.18)		

①-盲法、分配隐藏报告不足;②-样本量较少

①-limitations in the blinding and allocation concealment of reporting;②-restricted by the amount of samples

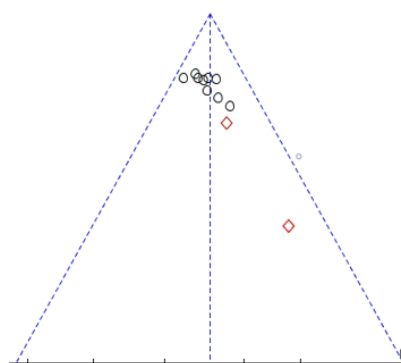


图7 临床总有效率的漏斗图

Fig.7 Inverted funnel of effective rate

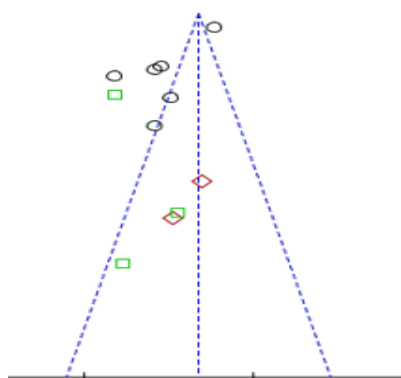


图8 神经功能缺损评分的漏斗图

Fig.8 Inverted funnel of neurological deficit scores

死,而迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征^[29]。中医学认为急性脑梗死属“中风”范畴,其形成多是在气血内虚的基础上,因劳倦内伤、忧思恼怒、嗜食厚味及烟酒等诱因引发,导致脏腑阴阳失调,气血逆乱,直冲犯脑最终发为本病^[30]。对于其病因病机的认识,多以“气虚为本,血瘀为标”为主,因此,气虚血瘀当为本病的基础环节,治疗上应以益气活血为基本原则。消栓肠溶胶囊是在补阳还五汤的基础上应用现代工艺制成的中成药,补阳还五汤则是益气活血的代表方剂,全方补气而不壅滞,活血又不伤正,合而用之,使气旺血行以治本,祛瘀通络以治标,共奏益气活血、化瘀通络之功。

脑梗死的病理生理机制非常复杂,研究表明急性期多以能量衰竭、兴奋性氨基酸毒性作用、钙超载、自由基毒性作用、细胞凋亡和炎症反应为主导^[31]。药理学研究表明,消栓肠溶胶囊具有抑制兴奋性氨基酸毒性、减轻钙离子超载、清除自由基和抗氧化、抗炎抗栓、抗神经细胞凋亡、促血管新生、促神经生成、改变血液流变学、保护血脑屏障、降同型半胱氨酸、改善红细胞膜腺嘌呤核苷三磷酸活性、纠正离子代谢紊乱、提高脑组织代谢能力等作

用^[32-34]。因此,消栓肠溶胶囊可以通过抗血栓、改善血流动力学及神经保护等方面对急性脑梗死起到积极有效的治疗。

消栓肠溶胶囊通过对机体多靶点、多途径作用,能够多环节阻断急性脑梗死引起的病理生理发展过程,起到改善脑部供血,修复神经功能,缩小梗死面积,改善临床预后等治疗效果,显示出了中医药的临床优势。

3.2 有效性评价

本研究根据干预措施、疗效判定标准的不同对所纳入的试验进行系统全面的亚组分析,结果表明:在常规治疗的基础上联用消栓肠溶胶囊,相比单纯常规治疗和安慰剂对照治疗,在提高急性脑梗死患者临床总有效率和日常生活能力评分、降低神经功能缺损评分方面存在一定的优势。

目前国际上仍采用3个月或以上的病死率或依赖率作为该病的主要疗效判定指标^[35],但是因纳入的14项试验均未报告病死率或依赖率,故选择临床总有效率、神经功能评分和日常生活能力评分作为替代疗效指标,因次,未能评价消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的病死率及远期病残率。而本研究所纳入的试验因多数为开放对照试验,且未报告分配隐藏、盲法及失访等情况,考虑存在较高偏倚风险。综合认为,消栓肠溶胶囊对急性脑梗死的治疗有潜在疗效,尚需进一步研究证实其疗效的可靠性。

3.3 安全性评价

本研究纳入的14项RCTs中,仅6项RCTs^[7-9,12,17-18]报告了临床不良反应,其中2项研究^[9,12]报告有不良事件发生,包括一过性胃肠道反应、肝功能轻度异常、血小板轻度减少。由于报告的不良反应较轻,未对治疗造成影响,且尚无颅内出血等严重不良事件的报告,因此可以认为消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的安全性较好。

本研究超过半数的试验未报告不良反应的发生情况,可能会对结果造成一定的影响,建议在今后的试验中规范对临床不良反应的报告以及加强对于试验药物安全性的监测,以便于对消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的安全性得出更为肯定的答案。

3.4 本研究的局限性及未来研究方向

本研究仍存在一定的局限性:(1)纳入的研究均在中国进行,且为中文,可能存在语言偏倚和地域偏倚。(2)文献质量普遍偏低,多数研究未报告分配隐藏、盲法及失访等情况。(3)纳入研究的样本量较小,且多为单中心研究,结论可靠性需进一步验

证。(4)纳入各研究中虽然消栓肠溶胶囊的用法用量基本一致,但疗程不完全相同,这可能是造成某些结局指标存在较大异质性的原因。(5)因纳入研究均未报告病死率或依赖率,选择临床总有效率、神经功能评分和日常生活能力评分作为替代终点,未能评价急性脑梗死的病死率及远期病残率。(6)纳入的14项RCTs中,仅6项研究报告不良事件发生情况,安全性仍需进一步证实。以上各种原因可能导致本研究的各结局指标GRADE评价证据等级偏低,推荐强度为弱推荐,最终可能会降低本研究Meta分析的强度、限制结论的外推性。

综上所述,消栓肠溶胶囊在改善急性脑梗死患者的临床总有效率、神经功能缺损程度及日常生活质量方面具有一定的疗效,且安全性较好。但因所纳入的文献质量普遍相对较低,故未来仍需要样本量更大、质量更高、设计更严格、尽可能采用国际国内公认的疗效测评时点和结局指标的多中心安慰剂随机对照试验^[36-39]进一步论证。

参考文献

- [1] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] Wang D R, Liu J F, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurgery*, 2017, 98: 258-265.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 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2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] Powers W J, Derdeyn C P, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 3020-3035.
- [5] 张毅. 消栓肠溶胶囊治疗急性期脑梗死患者的疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(26): 3-4.
- [6] 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996(6): 60-61.
- [7] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [8] 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 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2010, 2(4): 50-59, 69.
- [9] 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(6): 62-64.
- [10] Higgins J P, Altman D G, Gotzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [11] 郑明华. Meta分析软件应用与实例解析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [12] 邓通, 汪洋, 黄笛, 等. 临床实践指南制订方法——GRADE方法理论篇 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(12): 1441-1445, 1449.
- [13] Howard B, Mark H, Holger J, et al. GRADE指南: III. 证据质量分级 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 451-455.
- [14] 王行环. 循证临床实践指南的研发与评价 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016.
- [15] 赵静, 韩学杰, 王丽颖, 等. 循证性临床实践指南的制定程序与方法研究 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(11): 983-987.
- [16] 胡卫华, 肖开敏, 陈玉兰. 消栓肠溶胶囊对急性脑梗死患者治疗效果及血液流变、神经功能改善的影响 [J]. *华夏医学*, 2017, 30(6): 76-79.
- [17] 王著敏, 王峰, 孙学平, 等. 消栓肠溶胶囊对缺血性中风气虚血瘀型患者血液流变学及凝血功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(17): 190-194.
- [18] 俞建洪, 查渭, 叶关胜, 等. 消栓肠溶胶囊对气虚血瘀症缺血性中风后炎症反应的影响及神经保护作用的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(7): 1646-1649.
- [19] 杨平, 刘志强, 蒋玲霞, 等. 消栓肠溶胶囊干预缺血性卒中氯吡格雷抵抗的临床观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(11): 153-154.
- [20] 刘红娟, 管叶明, 杨玲玲, 等. 消栓肠溶胶囊对急性脑梗死患者血清TGF- β_1 和神经功能的影响 [J]. *吉林医学*, 2019, 40(2): 223-225.
- [21] 钟建威. 消栓肠溶胶囊对急性脑梗死(气虚血瘀型)患者炎症因子及神经功能的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(18): 89-90.
- [22] 王姝瑾, 孙志东, 吴邦理, 等. 消栓肠溶胶囊联合阿加曲班对急性脑梗死患者血流变及内皮功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9): 2181-2184.
- [23] 张良兵, 黄敬, 操礼琼, 等. 消栓肠溶胶囊对急性脑梗死侧枝循环的影响研究 [J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(7): 968-970.
- [24] 王文敏, 周海平, 周荣, 等. 消栓肠溶胶囊联合大剂量降纤酶治疗急性脑梗死伴发颈动脉粥样硬化斑块临床研究 [J]. *新中医*, 2019, 51(8): 109-112.
- [25] 赵文静, 武俊梅, 张萌, 等. 消栓肠溶胶囊对进展型脑梗死患者神经功能及血小板聚集率的影响 [C]//中国转

- 化医学和整合医学学术交流会(上海站)论文汇编. 上海: 中国转化医学和整合医学研究会, 中华高血压杂志社. 2015: 52.
- [26] 浦岩柏, 宋本华, 刘欢欢. 消栓肠溶胶囊结合康复训练治疗急性脑梗死 35 例疗效观察 [J]. 河南中医, 2014 (B11): 298-298.
- [27] 鲁晓玲. 消栓肠溶胶囊治疗气虚血瘀型急性缺血性卒中 40 例临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [28] 巫碧佳, 李永鸿, 区腾飞, 等. 消栓肠溶胶囊治疗急性多发性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 中国医师杂志, 2010, 12(6): 847-848.
- [29] 贾建平, 陈生弟. 神经病学(第 8 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [30] 王永炎, 严世芸. 实用中医内科学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
- [31] 杨飞雪, 汪宁. 浅谈缺血性脑血管病的病理生理机制 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(6): 1283-1286.
- [32] 肖美凤, 刘金玲, 杨岩涛, 等. 补阳还五汤的研究现状及其新药创制关键技术 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1688-1694.
- [33] 吴维曜. 补阳还五汤治疗缺血性中风疗效机制研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(17): 193.
- [34] 袁清洁, 王嘉麟, 贺立娟, 等. 补阳还五汤治疗缺血性中风疗效机制研究进展 [J]. 环球中医药, 2017, 10(12): 1537-1542.
- [35] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials [J]. Stroke, 1999, 30(8): 1538-1541.
- [36] 詹思延. 临床流行病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [37] 李慧敏, 廖星, 胡瑞学, 等. 中医药治疗急性缺血性脑卒中 RCT 结局指标的现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2210-2220.
- [38] Chan A W, Tetzlaff J M, Ahman D G, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(3): 200-207.
- [39] Schulz K F, Ahman D G, David M. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. BMJ, 2010, 340: c332.