

3种改善血液循环药物联合基础治疗用于急性脑梗死的网状Meta分析及药物经济学评价

井俊凯, 胡晓婷, 时嘉彤, 孙焕征, 崔祎航, 李晓琪, 王慧妍, 于函爽, 孙利华*

沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: **目的** 通过评价3种改善血液循环类药物(阿加曲班注射液、丁苯酞注射液和尤瑞克林注射液)分别联合基础治疗(抗血小板+调脂、抗血小板+调脂+阿替普酶)用于治疗急性脑梗死的有效性、安全性及经济性, 为相关决策提供参考。**方法** 检索中国知网数据库、重庆维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science等数据库并搜集相关的临床试验, 采用Stata 14.1软件, 进行基于NIHSS有效率、不良反应发生率的网状Meta分析, 以评价有效性和安全性; 采用最小成本分析法和成本-效果分析法进行经济性评价。**结果** 共纳入32篇文献, 涉及3 071例患者。有效性和安全性网状Meta分析结果均显示, 各干预措施的差异无统计学意义。但从严重不良反应发生情况来看, 阿加曲班组的严重不良反应发生率相对最低, 安全性相对最好, 其次依次为丁苯酞组和尤瑞克林组。经济性评价结果显示, 阿加曲班组的经济性相对最佳。**结论** 与丁苯酞组和尤瑞克林组相比, 阿加曲班联合基础治疗的有效性和安全性良好、严重不良反应最少, 且经济性最佳。

关键词: 阿加曲班; 丁苯酞; 尤瑞克林; 急性脑梗死; 网状Meta分析; 最小成本分析; 成本-效果分析

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)03-0617-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.025

Reticular Meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of three drugs to improve blood circulation combined with basic therapy for acute cerebral infarction

JING Junkai, HU Xiaoting, SHI Jiatong, SUN Huanzheng, CUI Yihang, LI Xiaoqi, WANG Huiyan, YU Hanshuang, SUN Lihua

School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective The efficacy, safety and economy of three blood circulation drugs (Argatroban injection, butylphthalide injection and Urinary Kallidinogenase injection) combined with basic treatment (antiplatelet agent+lipid-lowering medication/antiplatelet agent lipid-lowering medication+rt-PA) for acute cerebral infarction were evaluated to provide reference for relevant decision-making. **Methods** By searching CNKI, VIP, Wangfang databases, and PubMed, Web of Science databases, and collecting relevant clinical trials, Stata 14.1 software was used to evaluate the efficacy and safety of network Meta analysis based on NIHSS effectiveness rate and adverse reaction incidence. Minimum cost analysis method and cost-effect analysis method are used to evaluate economy. **Results** A total of 32 articles were included, involving 3 071 patients. The results of efficacy and safety mesh meta-analysis showed that there were no statistically significant differences between the interventions. However, in terms of the occurrence of severe adverse reactions, the argatroban group had a lower incidence of severe adverse reactions and a relatively better safety, followed by the butylphthalide group and the Urinary Kallidinogenase group. The economic evaluation results show that the economic performance of argatroban group is the best. **Conclusion** Compared with butylphthalide and urinary kallidinogenase group, argatroban combined with basic therapy has good efficacy and safety, the least serious adverse reactions, and the best economy.

Key words: argatroban; butylphthalide; urinary kallidinogenase; acute cerebral infarction; network Meta analysis; minimum cost analysis method; cost-effect analysis method

收稿日期: 2021-01-18

第一作者: 井俊凯(1996—),男,硕士,研究方向为药物经济学。E-mail: jjk8090@163.com

*通信作者: 孙利华 E-mail: slh-3632@163.com

缺血性脑卒中又称脑梗死,是指由多病因脑血管病变致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺氧、缺血性坏死,从而迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征^[1]。其中,急性缺血性脑卒中(也称急性脑梗死)是最常见的卒中类型,占69.6%~70.8%,具有高发病率、高死亡率、高复发率、高致残率以及高疾病负担五大特点^[2-4]。脑卒中是导致人类死亡的第二位原因,其与心脏病、恶性肿瘤共同构成人类三大致死疾病。不仅如此,我国脑梗死的伤残调整生命年整体呈现上升趋势,给患者及其家属带来的疾病负担远高于英美日等发达国家同期水平^[5]。

《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》将急性脑梗死的治疗分为一般处理和特异性治疗。一般处理主要是给予吸氧、检测与处理心脏病变以及控制体温、血压、血糖。特异性治疗包括改善脑血液循环(静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板、抗凝、降纤、扩容等方法)、使用他汀类药物治疗及保护神经等。其中,用于改善血液循环的药物是脑梗死治疗过程中使用频率最高的药物^[4]。阿加曲班、丁苯酞和尤瑞克林是临床上用于改善血液循环时比较常用的3种药物,在恢复大血管再通、脑侧支循环方面均具有良好效果^[4, 6-7]。网状Meta分析是对传统Meta分析的扩展,能够实现多个干预措施间的疗效比较,从而得到优选方案的一种新的分析方法^[8-10]。因此,本研究采用网状Meta分析评估达贝®阿加曲班注射液、丁苯酞注射液和尤瑞克林注射液分别联合基础治疗的有效性和安全性,同时采用最小成本分析法和成本-效果分析法评价其经济性,为相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网数据库、重庆维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science等数据库,检索时限均为建库至2020年10月。中文检索词:阿加曲班、丁苯酞、尤瑞克林、急性缺血性脑卒中、脑梗死。英文检索词:argatroban、butylphthalide、urinary kallidinogenase、acute ischemic stroke、cerebral infarction。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 研究设计:临床随机对照试验(RCT)。

研究对象:符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[11]或《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[4]制定的诊断

标准,确诊为急性梗死,并经CT或MRI排除脑出血的患者。

干预措施:对照组为抗血小板+调脂(简称“基础治疗1”)、抗血小板+调脂+阿替普酶(简称“基础治疗2”),试验组为在对照组基础上分别联用阿加曲班注射液/丁苯酞注射液/尤瑞克林注射液,(分别简称为阿加曲班1组、2组,丁苯酞1组、2组,尤瑞克林1组、2组)。

结局指标:(1)有效性指标:国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)测得的有效率[疗效按NIHSS量表评分情况可分为基本治愈、显著进步、进步、无效和恶化。有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数]。(2)安全性指标:不良反应发生率(包括脑出血、消化道出血、牙龈出血、肝功能异常、皮疹、头晕、恶心、呕吐等不良反应的总发生率)。

1.2.2 排除标准 (1)重复报道的文献;(2)研究类型不符的文献;(3)数据缺乏或无法获取全文的文献;(4)研究剂型以外的其他剂型;(5)样本信息不明确的文献。

1.3 文献筛选及资料提取方法

将各数据库检索到的文献题录导入文献管理软件Endnote中,合并检索结果,并去除重复文献后由2名研究人员独立浏览标题、摘要及全文,根据研究类型和药品剂型等条件初筛以及判断是否符合纳入标准并核对结果,若存在分歧,则通过讨论或寻求第3位研究人员意见。最后将文献的相关信息纳入设计的资料提取表中。提取的信息包括:纳入研究的基本信息、研究对象的特征、干预措施、结局指标等相关内容。

1.4 文献质量评价方法

由2位研究员按照《Cochrane手册5.1.0》推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT研究进行偏倚风险评价。评价内容包括7个条目:①随机序列产生方法是否正确;②是否进行分配隐藏;③是否采用研究者与实验者盲法;④是否采用结果评价者盲法;⑤结果数据是否完整;⑥是否选择性报道研究结果;⑦其他偏倚。

1.5 统计学方法

本研究采用Stata 14.1进行网状Meta分析。对纳入文献进行异质性检验,当 $I^2 > 50\%$ 时认为文献异质性较大,采用随机效应模型分析;反之则认为文献异质性较小,采用固定效应模型分析。本研究选用的指标NIHSS有效率和不良反应发生率均为计数资料,采用相对危险度(RR)、比值比(OR)为统

计量并计算其95%置信区间(95%CI)。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索共获得9 051篇文献,经逐层筛选,最

终纳入32个RCT,均为中文文献,其中阿加曲班注射液相关文献9篇、丁苯酞注射液相关文献20篇、注射用尤瑞克林相关文献3篇,共计3 071例患者。文献筛选流程如图1所示,文献基本特征如表1所示。

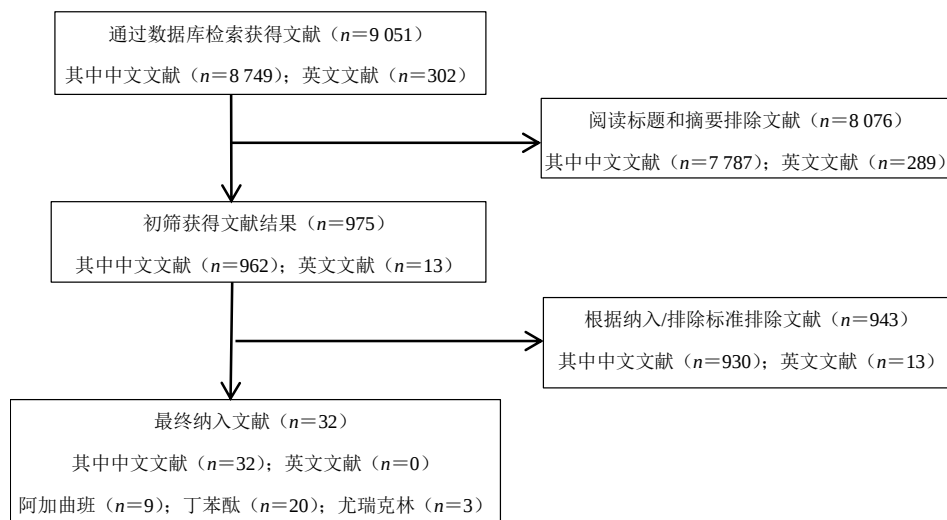


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature screening

表1 文献基本特征

Table 1 The basic characteristic of included literature

纳入文献	样本量(对照组/试验组)	年龄/岁		干预措施		疗程/d	结局指标
		对照组	试验组	对照组	试验组		
房宇等 ^[12] 2018	25/25	64.74±5.23	65.93±5.48	抗血小板+调脂	阿加曲班注射液+对照组治疗	14	①
张晶 ^[13] 2014	126/124	57.30±1.90	58.30±2.10	抗血小板+调脂	阿加曲班注射液+对照组治疗	14	①
乔煦等 ^[14] 2019	42/42	59.97±4.94	60.37±5.09	抗血小板+调脂	阿加曲班注射液+对照组治疗	14	①②
付建忠等 ^[15] 2016	61/30	66.83±9.26	67.28±10.55	抗血小板+调脂	阿加曲班注射液+对照组治疗	14	②
陈芳燕 ^[16] 2018	60/60	58.60±15.10	57.63±13.5	抗血小板+调脂	阿加曲班注射液+对照组治疗	14	②
张卓等 ^[17] 2020	40/40	60.15±10.36	59.21±10.82	抗血小板+调脂	阿加曲班注射液+对照组治疗	14	②
李园园 ^[18] 2017	62/62	60.20±13.70	57.80±16.30	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
杨红梅等 ^[19] 2019	40/40	54.68±5.33	55.17±6.06	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①
李敏 ^[20] 2015	30/30	71~83	71~83	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①
黄坤等 ^[21] 2017	48/48	62.34±6.85	63.01±7.04	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
常保强等 ^[22] 2018	53/53	70.28±11.56	69.53±13.25	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①

续表1

纳入文献	样本量(对照组/试验组)	年龄/岁		干预措施		疗程/d	结局指标
		对照组	试验组	对照组	试验组		
张葆华 ^[23] 2020	43/43	58.33±4.01	58.35±4.03	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
于莹等 ^[24] 2019	42/42	64.55±2.47	63.49±2.22	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
江秀龙等 ^[25] 2013	61/53	62.00±10.40	61.00±16.70	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
张细六等 ^[26] 2019	50/50	62.36±3.87	63.74±3.85	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
杜洪彬 ^[27] 2019	31/31	64.25±7.53	63.87±7.46	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
付广荣等 ^[28] 2017	60/58	63.40±11.30	61.8±11.8	抗血小板+调脂	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
陈莹等 ^[29] 2011	27/30	53.82±12.31	53.82±12.31	抗血小板+调脂	注射用尤瑞克林+对照组治疗	21	①
曹开谊 ^[30] 2016	52/52	63.50±0.20	63.70±0.40	抗血小板+调脂	注射用尤瑞克林+对照组治疗	21	②
王燕 ^[31] 2019	52/52	57.62±10.18	58.19±10.24	抗血小板+调脂+阿替普酶	阿加曲班注射液+对照组治疗	7	①
欧阳强 ^[32] 2017	50/50	55.95±12.36	55.18±12.15	抗血小板+调脂+阿替普酶	阿加曲班注射液+对照组治疗	7	①
司霞 ^[33] 2018	45/45	63.26±6.17	63.58±6.33	抗血小板+调脂+阿替普酶	阿加曲班注射液+对照组治疗	7	②
曹华洲 ^[34] 2019	21/21	61.42±4.69	62.26±5.79	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	7	①
高建荣等 ^[35] 2017	54/54	65.81±5.36	63.94±4.85	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
郭文敏等 ^[36] 2020	39/39	58.40±3.60	58.50±3.50	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
余凡 ^[37] 2018	50/50	52.45±5.77	50.56±5.25	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
刘晓锐 ^[38] 2019	47/47	61.20±7.26	61.68±7.53	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
张立芳等 ^[39] 2018	58/58	66.10±7.80	66.60±7.20	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	①②
曹国军等 ^[40] 2018	54/49	60.35±11.72	60.83±10.62	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
常连选 ^[41] 2020	43/43	62.57±6.42	61.71±6.18	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
曲秋菊 ^[42] 2017	35/35	58.79±14.32	59.63±13.58	抗血小板+调脂+阿替普酶	丁苯酞注射液+对照组治疗	14	②
童承敏等 ^[43] 2020	57/57	54.97±5.05	55.37±5.12	抗血小板+调脂+阿替普酶	注射用尤瑞克林+对照组治疗	21	②

结局指标:①-NIHSS有效率;②-不良反应发生率

Outcome indicator: ①-efficiency of NIHSS; ②-incidence of adverse reactions

2.2 文献质量评价结果

纳入的32篇文献中,在随机序号的产生方面,18篇采用随机数字表法进行分组,2篇分别采用抽签法和信封法进行分组,均被评为“低风险”,2篇采用错误的随机分组方法(根据入院顺序分组),被评为“高风险”,剩余的10篇未明确随机方法,被评为“不清楚”;在分配隐藏方面,纳入文献均未对其描述和说明,被评为“高风险”;1篇报道采用对患者和研究者施盲,评为“低风险”,其余未描述而评为“高风险”;所有研究均未阐述对结局评价者的施盲情况,评为“不清楚”;所有研究均未缺失数据,评为“低风险”;所有研究均未选择性报告结局,评为“低风险”;所有研究均不存在其他偏倚,故评为“低风险”。质量评价结果如图2所示。

2.3 基于纳入文献的有效性、安全性网状Meta分析

本研究所纳入的文献均为双臂试验,对照组为抗血小板+调脂(基础治疗1)或抗血小板+调脂+阿替普酶(基础治疗2),试验组为在对照组基础上联用阿加曲班/丁苯酞/尤瑞克林,其共同对照为基础治疗1和2,因此网状Meta分析以基础治疗1和基础治疗2为桥梁进行间接比较。

2.3.1 基于NIHSS有效率的网状Meta分析

基于NIHSS有效率进行网状Meta分析,异质性检验结果显示各研究间无异质性($I^2=0\%$);网状Meta分析结果显示,以基础治疗1为桥梁时,各组干预措施间的疗效差异无统计学意义,其中阿加曲班组和丁苯酞组疗效优于基础治疗1且差异具有统计学意义,而尤瑞克林组与基础治疗1的差异无统计学意义;以基础治疗2为桥梁时,各组干预措施间的疗效差异无统计学意义,疗效均优于基础治疗2且差异有统计学意义,联赛表如表2.3所示,SUCRA图如图3所示。

通过分析可得各干预措施间的疗效差异情况,为了获取具体效果值进行后续评价,利用Meta分析赋予每个临床试验的权重对有效率进行加权平均从而得到其效果值,具体如表4所示。

2.3.2 基于不良反应发生率的网状Meta分析

基于不良反应发生率进行网状Meta分析,异质性检验结果显示各研究间无异质性($I^2=0\%$);网状Meta分析结果显示,各干预措施不良反应发生率与基础治疗1和2相比均无统计学差异,表明各干预措施的安全性良好,联赛表如表2.3所示,SUCRA图如图3所示。

有文献表明3种药物分别联用基础治疗1和2时,均有严重不良反应发生。阿加曲班组的出血发生率为0.58%(1/173)(未说明出血部位)^[15]。丁苯

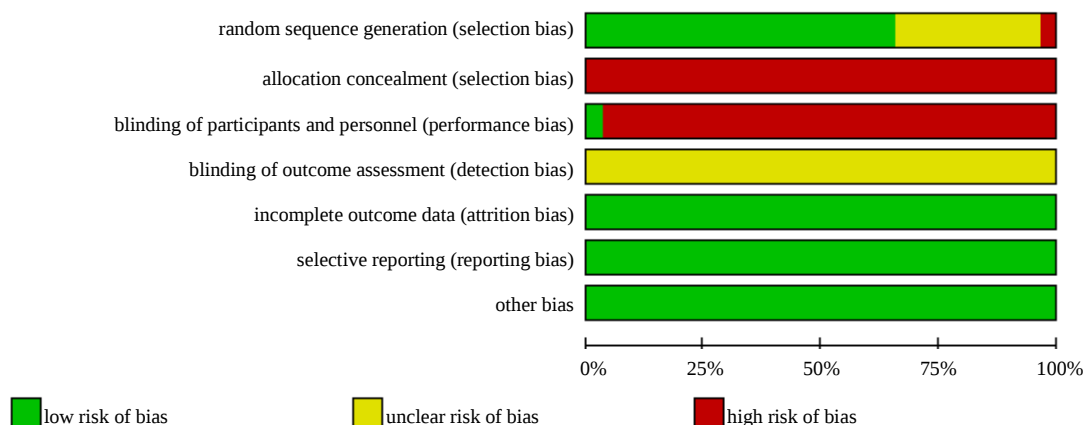


图2 纳入文献偏倚风险评估

Fig. 2 Risk assessment of bias graph of included literatures

表2 联用基础治疗1的网状Meta分析联赛表

Table 2 Results of network Meta-analysis (combined with basic treatment 1)

干预措施	阿加曲班	丁苯酞	尤瑞克林	基础治疗1
阿加曲班	0	0.64(0.19, 2.14)	0.83(0.17, 3.98)	0.52(0.17, 1.56)
丁苯酞	1.01(0.90, 1.13)	0	0.77(0.23, 2.60)	0.81(0.49, 1.35)
尤瑞克林	0.99(0.74, 1.33)	1.02(0.76, 1.36)	0	0.62(0.20, 1.90)
基础治疗1	1.22(1.12, 1.34)	1.21(1.12, 1.31)	1.23(0.93, 1.63)	0

左下方表示有效性分析结果;右上方表示安全性分析结果

Lower left represents results of validity analysis; Top right represents safety analysis results

表3 联用基础治疗2的网状Meta分析联表

Table 3 Results of network Meta-analysis (combined with basic treatment 2)

干预措施	阿加曲班	丁苯酞	尤瑞克林	基础治疗2
阿加曲班	0	0.53(0.11, 2.53)	0.47(0.07, 3.28)	0.57(0.13, 2.55)
丁苯酞	1.03(0.90, 1.17)	0	0.88(0.23, 3.35)	1.08(0.68, 1.72)
尤瑞克林	-	-	0	1.22(0.35, 4.26)
基础治疗2	1.18(1.06, 1.32)	1.21(1.13, 1.30)	-	0

左下方表示有效性分析结果;右上方表示安全性分析结果

Lower left represents results of validity analysis; Top right represents safety analysis results

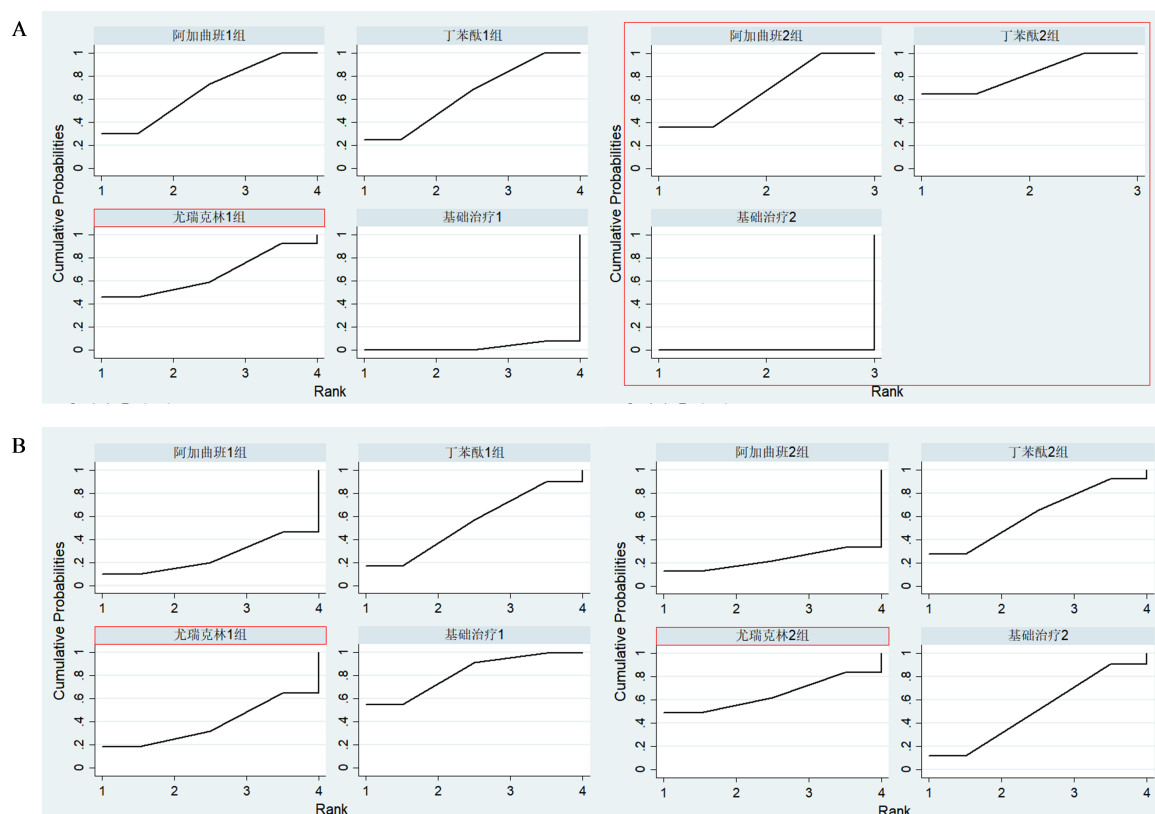


图3 网状Meta分析有效性分析SUCRA图(A)和安全性分析SUCRA图(B)

Fig. 3 SUCRA diagram (A) for effectiveness analysis and SUCRA diagram (B) for safety analysis of mesh meta-analysis

表4 联用基础治疗1和2的效果计量结果

Table 4 The measurement result of the effect value

干预措施	效果值	干预措施	效果值
阿加曲班+基础治疗1	93.19	阿加曲班+基础治疗2	94.16
丁苯酞+基础治疗1	91.77	丁苯酞+基础治疗2	93.73
尤瑞克林+基础治疗1	86.67	尤瑞克林+基础治疗2	-

酞组的脑出血及消化道出血发生率为1.95%(15/769);转氨酶升高的发生率为1.02%(4/394),此外还有1例出血(未说明出血部位)^[21, 25, 35, 37, 42]。尤瑞克林组的梗死灶出血发生率为3.85%(2/52)^[30]。可以看出,阿加曲班组的严重不良反应发生率更

低,安全性相对更好;丁苯酞组次之,而尤瑞克林组的严重不良反应发生率性较高,安全性相对较差。

2.4 药物经济性评价

急性脑梗死属于不可治愈疾病,最适用的方法

为成本-效用分析。但是目前的已有文献中既缺乏可直接使用的效用指标,又不支持通过映射或对接同类量表等方法转化为效用值,因此只能选择成本-效果分析。鉴于网状Meta分析结果显示各干预措施的有效性没有统计学差异,因此适合选用最小成本分析法。但考虑到没有统计学差异并不意味着不存在临床差异,所以本研究在进行最小成本分析的同时进行成本-效果分析。

2.4.1 成本计量 成本需纳入所有直接成本、间接成本和无形成本,但由于文献数据不支持,本研究仅计入直接医疗成本,具体包括药品成本和医疗服务成本。此外,综合考虑药品说明书的治疗时长和量表的评分时长确定成本和收益的分析测算时长,并结合每日成本计量总成本。阿加曲班+基础治疗1组、丁苯酞+基础治疗1组和基础治疗2组的研究时长均为14 d,阿加曲班+基础治疗2组的研究时长为7 d(无符合纳入标准的14 d评分文献);尤瑞克林+基础治疗1组和基础治疗2组的研究时长均为21 d。

(1)药品成本:本研究涉及的药品包括阿加曲班、丁苯酞、尤瑞克林以及相应的基础治疗药品(抗血小板药、降脂药和溶栓药)。考虑到药品价格现在和未来的趋势,选取各省市在2020年中标的最低价作为药品单价(数据来源:<https://www.yaozh.com/>),并结合各干预措施的治疗时长计算药品总成本。

(2)医疗服务成本:成本鉴于各干预措施治疗时长不一致,因此将医疗服务项目中与治疗时长相关的护理费、材料费和病房费纳入成本测算,其计算时长与阿加曲班、丁苯酞和尤瑞克林的治疗时长相对应。3种费用均来源于省医疗保障局公布的医疗服务项目价格。根据医疗服务项目的价格及治疗时长计算医疗服务成本。

将上述得到的药品成本和医疗服务成本加和,可得各干预措施的总成本,具体如表5所示。

表5 阿加曲班、丁苯酞和尤瑞克林联用基础治疗的成本计量结果

Table 5 Cost measurement results of argatroban, butylphthalide and urinary kallidinogenase combined with basic therapy

干预措施	总成本/元
阿加曲班+基础治疗1	3 195.24
丁苯酞+基础治疗1	9 047.78
尤瑞克林+基础治疗1	3 501.33
阿加曲班+基础治疗2	12 251.73
丁苯酞+基础治疗2	18 145.50

2.4.2 经济性评价

(1)最小成本分析:从表6中各干预措施的成本值可知,联用基础治疗1时,经济性排序为:阿加曲班组>尤瑞克林组>丁苯酞组;联用基础治疗2时,经济性排序为:阿加曲班组>丁苯酞组。

(2)成本-效果分析:①联用基础治疗1的成本-效果分析:联用基础治疗1时,阿加曲班组的成本最低、效果最高,具有绝对的经济性优势,对丁苯酞组、尤瑞克林组进行增量成本-效果分析可知:两组的增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E=108\ 753.92$)大于尤瑞克林组的成本-效果比($C/E=4\ 039.84$),在缺乏阈值的情况下,无法得出两组的经济性评价结果,具体如表6所示。②联用基础治疗2的成本-效果分析:联用基础治疗2时,阿加曲班组的成本低于丁苯酞组,且具有相对较高的效果值,因此阿加曲班组的经济性优于丁苯酞组,具体如表6所示。

表6 阿加曲班、丁苯酞和尤瑞克林联用基础治疗的成本-效果分析

Table 6 Cost-effectiveness analysis of argatroban, butylphthalide and urinary kallidinogenase combined with basic therapy

干预措施	成本/元	效果/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
阿加曲班+基础治疗1	3 195.24	93.19	绝对优势	绝对优势
尤瑞克林+基础治疗1	3 501.33	86.67	4 039.84	-
丁苯酞+基础治疗1	9 047.78	91.77		108 753.92
阿加曲班+基础治疗2	12 251.73	94.16	绝对优势	绝对优势
丁苯酞+基础治疗2	18 145.50	93.73	-	-

2.4.3 敏感性分析 由于效果数据来源于二次文献的RCT,数据外推性差,可能与临床实际情况存在偏差,所以本研究以有效率为不确定因素。

(1)联用基础治疗1的敏感性分析:当丁苯酞组和尤瑞克林组的有效率均取最大值时,阿加曲班组的有效率无论取最大值还是最小值,尤瑞克林组因成本较高、效果最低,经济性不及阿加曲班组,且阿加曲班组和丁苯酞组因缺乏阈值无法得出经济性评价结果;当3组有效率均取最小值时,阿加曲班组的经济性有绝对优势,具体如表7所示。

(2)联用基础治疗2的敏感性分析:当阿加曲班组和丁苯酞组的有效率均取最小值或最大值时,结果显示,阿加曲班组的经济性具有绝对优势;当阿加曲班组有效率取最小值、丁苯酞组取最大值时,因缺乏阈值无法得出经济性评价结果,具体如表8所示。

表7 联用基础治疗1敏感性分析

Table 7 Sensitivity analysis of combined basic therapy 1

组别	成本/元	效果/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	效果/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	效果/%	C/E
阿加曲班	3 195.24	96.00 ^①	3 328.38	—	90.48 ^②	3 531.43	—	90.48 ^②	绝对优势
尤瑞克林	3 501.33	86.67 ^①	—	—	86.67 ^①	—	—	86.67 ^②	—
丁苯酞	9 047.78	96.80 ^①	—	54 752.71	96.80 ^①	—	54 752.71	81.10 ^②	—

①表示最大值;②表示最小值

①represents maximum value; ②represents minimum value

表8 联用基础治疗2敏感性分析

Table 8 Sensitivity analysis of combined basic therapy 2

组别	成本/元	效果/%	C/E	效果/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	效果/%	C/E
阿加曲班	12 251.73	96.00 ^①	绝对优势	92.31 ^②	13 272.30	—	92.31 ^②	绝对优势
丁苯酞	18 145.5	96.00 ^①	—	96.00 ^①	—	159 722.76	89.66 ^②	—

①表示最大值;②表示最小值

①represents maximum value; ②represents minimum value

3 讨论

本研究共纳入32篇文献对3种改善血液循环药物进行评价。有效性网状Meta分析表明,联用基础治疗1时,除尤瑞克林组外,阿加曲班组和丁苯酞组的效果均优于基础治疗,但3组干预措施间的疗效差异无统计学意义。联用基础治疗2时,阿加曲班组和丁苯酞组的效果均优于基础治疗,且两组间的疗效差异无统计学意义。安全性网状Meta分析显示3种药物联合基础治疗的不良反应发生率与单用基础治疗相比,差异均不具有统计学意义,提示各干预措施的安全性良好。但从严重不良反应的发生情况来看,阿加曲班组的严重不良反应发生率更低,安全性相对更好;丁苯酞组次之,而尤瑞克林组的严重不良反应发生率性较高,安全性相对较差。

经济性评价结果显示,联用基础治疗1时,阿加曲班组相较于丁苯酞组和尤瑞克林组具有绝对优势,而丁苯酞组和尤瑞克林组之间因缺乏阈值,无法得出经济性评价结果;联用基础治疗2时,阿加曲班组相较于丁苯酞组具有绝对优势,且基于脑梗死自愈性的特征,可推测阿加曲班组采用14 d评分计算效果值时,其经济性可能会更好。此外,由于阿加曲班+基础治疗1组和基础治疗2组的严重不良反应最少,推测将严重不良反应的干预成本纳入分析,其经济性优势可能更为凸显。敏感性分析结果显示,当各组的有效率均取最小值以及在联用基础治疗2中,各组有效率均取最大值时,阿加曲班组的经济性最佳,其余各组之间因缺乏阈值,无法得出经济性评价结果。

本研究的局限性:①尤瑞克林组涉及的样本量相对较少(139例),其结果的外推性可能较差。②90 d的mRS量表评分是评估脑卒中患者预后的优选指标,但因为其文献较少且评分时间不一致,而无法选用该指标。③急性脑梗死属于不可治愈疾病,最适用的方法为成本-效用分析。但是目前已有的纳入文献中既缺乏可直接使用的效用指标,又不支持通过映射或对接同类量表等方法转化为效用值,而无法选择该方法。④该类疾病对健康产生的影响需要考虑长远的获益,或采用模型法将短期研究的数据外推至长期的成本和效果。但目前的临床研究缺少必要参数,无法运用模型法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
Jia J P, Chen S D. Neurology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [2] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study [J]. World Neurosurg, 2017, 98: 258-265.
- [3] 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 480 687 adults [J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [4] 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.

- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] Krishnamurthi R V, Ikeda T, Feigin V L. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017 [J]. Neuroepidemiology, 2020, 54(2): 171-179.
- [6] 许海芬. 急性缺血性脑卒中的药物治疗进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(34): 192-193.
- Xu H F. Progress in drug therapy of acute ischemic stroke [J]. J Clin Med Lit, 2020, 7(34): 192-193.
- [7] 张国锋, 徐耀铭, 周文静, 等. 阿加曲班和尤瑞克林治疗进展性脑梗死的比较研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 229-233.
- Zhang G F, Xu Y M, Zhou W J, et al. Comparative study on agatrobaban and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2020, 35(2): 229-233.
- [8] Cipriani A, Higgins J P, Geddes J R, et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2013, 159(2): 130-137.
- [9] 李 伦, 田金徽, 姚 亮, 等. 网状Meta分析的统计学基础、假设和证据质量评估 [J]. 循证医学, 2015, 15(3): 180-183.
- Li L, Tian J H, Yao L, et al. The classification, statistical methods, assumption and evidence quality assessment of network Meta analysis [J]. J Evid Base Med, 2015, 15(3): 180-183.
- [10] 孔燕妮, 李 妍, 徐至理, 等. 6种常用口服中成药联合铂类化疗治疗非小细胞肺癌的网状Meta分析 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 507-518.
- Kong Y N, Li Y, Xu Z L, et al. Six common oral Chinese patent medicine combined with platinum-based chemotherapy for NSCLC: Network Meta-analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(2): 507-518.
- [11] 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1997(1): 6-8.
- Diagnostic points of various cerebrovascular diseases [J]. Chin J Neurol, 1997(1): 6-8.
- [12] 房 宇, 倪 杰, 樊 华. 阿加曲班联合阿司匹林对老年急性脑梗死病人炎症因子水平和神经功能恢复的影响 [J]. 实用老年医学, 2018, 32(11): 1050-1053.
- Fang Y, Ni J, Fang H. Effect of argatroban combined with aspirin on the inflammatory factors and the neurological function in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Pract Geriatr, 2018, 32(11): 1050-1053.
- [13] 张 晶. 阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效与安全性研究 [J]. 中外医疗, 2014, 33(35): 115-116, 119.
- Zhang J. Efficacy and safety of agatrobaban in the treatment of acute cerebral infarction [J]. China Foreign Med Treat, 2014, 33(35): 115-116, 119.
- [14] 乔 煦, 孙欢地. 阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗急性进展性脑梗死的临床研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(3): 178-179.
- Qiao X, Sun H D. Clinical study of agatrobaban combined with aspirin and clopidogrel in the treatment of acute progressive cerebral infarction [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2019, 42(3): 178-179.
- [15] 付建忠, 黄开梅, 王 锋, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死的临床效果和安全性评估 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(12): 89-93.
- Fu J Z, Huang K M, Wang F, et al. Effect and safety of combined treatment with argatroban and aspirin in acute posterior circulation cerebral infarction [J]. Chin J Front Med Sci: Electron Ver, 2016, 8(12): 89-93.
- [16] 陈芳燕. 阿加曲班联合氯吡格雷对急性脑梗死患者神经功能及凝血功能的影响 [J]. 现代实用医学, 2018, 30(3): 358-359.
- Chen F Y. Effect of agatrobaban combined with clopidogrel on nerve function and coagulation function in patients with acute cerebral infarction [J]. Mod Pract Med, 2018, 30(3): 358-359.
- [17] 张 卓, 陶 伟, 孟庆玲, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床观察 [J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 420-421, 434.
- Zhang Z, Tao W, Meng Q L, et al. Clinical observation of agatrobaban in the treatment of acute ischemic stroke [J]. Prev Treat Cardio Cereb Vasc Dis, 2020, 20(4): 420-421, 434.
- [18] 李园园. 丁苯酞与阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效及对血液流变学的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(1): 22-24.
- Li Y Y. Effects of Butylphthalide Combined with Atorvastatin Treatment on Neurologic Impairment and Hemorheology in Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2017, 12(1): 22-24.
- [19] 杨红梅, 常银波, 王 朝, 等. 奥扎格雷钠联合丁苯酞氯化钠注射液对进展性脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(5): 408-409.
- Yang H M, Chang Y B, Wang C, et al. Effect of Sodium Ozagrel Combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on Neurological Function in Patients with Progressive Cerebral Infarction [J]. Haerbin Med J, 2019, 39(5): 408-409.
- [20] 李 敏. 丁苯酞对急性脑梗死疗效及血清超敏C-反应蛋

- 白的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(6): 155-156.
- Li M. Effect of butylphthalide on acute cerebral infarction and serum hypersensitive C-reactive protein [J]. J Med Forum, 2015, 36(6): 155-156.
- [21] 黄 坤, 刘春霞, 李支援. 早期应用双抗血小板联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床研究 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(7): 898-902.
- Huang K, Liu C X, Li Z Y. Early application of dual antiplatelet combined with butyl phthalide in the treatment of acute ischemic stroke [J]. Chin J Clin Res, 2017, 30(7): 898-902.
- [22] 常保强, 马令秋. 丁苯酞对急性分水岭脑梗死患者血浆溶血磷脂酸水平的影响及近期疗效分析 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(19): 73-76.
- Chang B Q, Ma L Q. Effect of Butylphthalide on plasma lysophosphatidic acid level in patients with acute watershed infarction and its short-term efficacy analysis [J]. China Mod Med, 2018, 25(19): 73-76.
- [23] 张葆华. 丁苯酞联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学指标的影响 [J]. 医疗装备, 2020, 33(10): 110-112.
- Zhang B H. Effect of butylphthalide combined with atorvastatin on neurological function and hemorheology in patients with acute cerebral infarction [J]. Med Equip 2020, 33(10): 110-112.
- [24] 于 莹, 张 娴. 丁苯酞联合阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者的临床疗效及安全性分析 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(10): 1459-1461.
- Yu Y, Zhang X. Clinical Efficacy and Safety of Butylphthalide combined with Atorvastatin in Elderly Patients with Acute Cerebral In-farction [J]. J Med Theory Pract, 2019, 32(10): 1459-1461.
- [25] 江秀龙, 张 旭, 林守华, 等. 丁苯酞添加治疗急性脑梗死患者血浆溶血磷脂酸水平变化和临床疗效的影响 [J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(3): 357-359, 363.
- Jiang X L, Zhang X, Lin S H, et al. Effect of butylphthalide addition on plasma lysophosphatidic acid levels and clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Clin Neurosci, 2013, 21(3): 357-359, 363.
- [26] 张细六, 王逸群. 丁苯酞注射液联合阿托伐他汀片治疗脑梗死患者的临床效果评价 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(23): 84-85.
- Zhang X L, Wang Y Q. Clinical evaluation of butylphthalide injection combined with atorvastatin tablet in the treatment of patients with cerebral infarction [J]. China Pract Med, 2019, 14(23): 84-85.
- [27] 杜洪彬. 丁苯酞注射液对基底节区脑梗死急性期患者神经功能保护作用及对侧支循环建立的影响 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(28): 105-108.
- Du H B. Neuroprotective effect of butylphthalide injection on patients with acute cerebral infarction in basal ganglia and its influence on establishment of collateral circulation [J]. China Mod Doct, 2019, 57(28): 105-108.
- [28] 付广荣, 李根玉. 丁苯酞对急性脑梗死患者NT-proBNP水平和血清炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 513-516.
- Fu G R, Li G Y. Effect of dl-3n-butylphthalide on NT-proBNP levels and inflammatory cytokines of patients with acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(4): 513-516.
- [29] 陈 莹, 孙来芳, 王 征, 等. 尤瑞克林治疗急性进展性脑梗死的临床观察 [J]. 心脑血管病防治, 2011, 11(5): 405-407.
- Chen Y, Sun L F, Wang Z, et al. Clinical observation on the treatment of acute progressive cerebral infarction with uricrine [J]. Prev Treat Cardio Cereb Vasc Dis, 2011, 11 (5): 405-407.
- [30] 曹开谊. 注射用尤瑞克林治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察及安全性分析 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(24): 50-52, 65.
- Cao K Y. Efficacy and safety analysis of urinary kallidinogenase for injection in the treatment of acute ischemic stroke [J]. China Med Pharm, 2016, 6(24): 50-52, 65.
- [31] 王 燕. 阿加曲班联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死的神经功能和血流动力学的影响 [J]. 白求恩医学杂志, 2019, 17(4): 354-356.
- Wang Y. Effects of agatroban combined with alteplase thrombolysis on nerve function and hemodynamics in acute cerebral infarction [J]. J Bethune Mil Med Coll, 2019, 17(4): 354-356.
- [32] 欧阳强. 阿加曲班联合阿替普酶对急性脑梗死患者血流动力学及血清脑钠肽、C反应蛋白、同型半胱氨酸水平的影响 [J]. 广西医学, 2017, 39(5): 645-648.
- Ou Y Q. Effects of argatroban combined with alteplase on hemodynamics and serum levels of brain natriuretic peptide, C-reactive protein and homocysteine in patients with acute cerebral infarction [J]. Guangxi Med J, 2017, 39(5): 645-648.
- [33] 司 霞. 阿加曲班联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对血液流变学的影响 [J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(13): 2003-2005.
- Si X. The effect of argatroban combined with alteplase in the treatment of ischemic stroke and its effect on hemorheology [J]. Int Med Hyg Guid, 2018, 24(13): 2003-2005.

- [34] 曹华洲. 丁苯酞氯化钠注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的效果 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(7): 105-106.
- Cao H Z. Effect of butylphthalide sodium chloride injection combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 19(7): 105-106.
- [35] 高建荣, 杨志红, 马玉琴. 阿替普酶联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中疗效观察 [J]. 中国药师, 2017, 20(10): 1817-1819.
- Gao J R, Yang Z H, Ma Y Q. Efficacy Observation of alteplase combined with butylphthalide in the treatment of acute ischemic stroke [J]. China Pharm, 2017, 20(10): 1817-1819.
- [36] 郭文敏, 郭喜玲, 和红霞, 等. 丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效及对神经递质水平和神经功能的影响 [J]. 内科, 2020, 15(2): 156-158.
- Guo W M, Guo X L, He H X, et al. Efficacy of butylphthalide combined with alteplase intravenous thrombolysis on acute cerebral infarction and its effect on neurotransmitter level and nerve function [J]. Intr Med of China, 2020, 15(2): 156-158.
- [37] 余凡. 丁苯酞联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能、血液炎症因子水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(28): 29-31.
- Yu F. Efficacy of butylphthalide combined with alteplase on acute cerebral infarction and its effects on neurological function and blood inflammatory factors [J]. Clin Res Pract, 2018, 3(28): 29-31.
- [38] 刘晓锐. 丁苯酞氯化钠注射液联合rt-PA静脉溶栓治疗47例急性缺血性脑卒中患者的短期临床研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(3): 404-408.
- Liu X R. Short-term clinical study of butylphthalide sodium chloride injection combined with rt-PA intravenous thrombolysis for 47 patients with acute ischemic stroke [J]. Int Med Hyg Guid, 2019, 25(3): 404-408.
- [39] 张立芳, 李博. 阿替普酶联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(8): 110-113.
- Zhang L F, Li B. Impact of rt-PA Combined with Butylphthalide on Acute Ischemic Stroke Patients [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2018, 26(8): 110-113.
- [40] 曹国军, 张行丰, 郑科达. 丁苯酞联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中患者神经保护作用及血清炎症标志物的影响 [J]. 浙江医学, 2018, 40(11): 1194-1198.
- Cao G J, Zhang X F, Zheng K D. Effects of butylphthalide combined with alteplase on neuroprotection and serum inflammatory markers in patients with acute ischemic stroke [J]. Zhejiang Med J, 2018, 40(11): 1194-1198.
- [41] 常连选. 丁苯酞氯化钠注射液对急性脑梗死患者血清NSE、S100 β 水平及神经功能的影响 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(5): 883-884.
- Chang L X. Effect of sodium butylphthalide and chloride injection on serum NSE and S100 β levels and neurological function in patients with acute cerebral infarction [J]. Henan Med Res, 2020, 29(5): 883-884.
- [42] 曲秋菊. 丁苯酞在静脉溶栓治疗早期急性脑梗死中的应用价值 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(85): 16660-16661.
- Qu Q J. Application value of butylphthalide in intravenous thrombolysis in the treatment of early acute cerebral infarction [J]. J Clin Med Lit: Electron Ed, 2017, 4(85): 16660-16661.
- [43] 童承敏, 唐斌, 张金美. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床价值 [J]. 医疗装备, 2020, 33(16): 20-21.
- Tong C M, Tang B, Zhang J M. Clinical value of eucricline combined with alteplase in intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction [J]. Med Equip, 2020, 33(16): 20-21.

[责任编辑 高源]