

活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术治疗急性脑梗死的系统评价

张 健^{1, 2}, 丁砚兵^{1, 2}, 陈小敏³, 张 腾^{1, 2*}

1. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061

2. 湖北省中医药研究院, 湖北 武汉 430074

3. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065

摘要: 目的 系统评价活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术对急性脑梗死神经功能、凝血功能及出血风险的影响。方法 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、中国临床试验注册中心、PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、和 Embase 数据库中活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术治疗急性脑梗死的临床随机对照试验 (RCTs), 检索时间均为建库至2021年7月1日, 依据 RoB 量表评价偏倚风险, 用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 个 RCTs, Meta 分析结果显示: 相较于对照组, 阿替普酶静脉溶栓术联合活血类口服中成药更能提高临床总有效率 [OR=3.42, 95%CI (2.25, 5.18), $P<0.000\ 01$]; 改善美国国立卫生研究院卒中量表评分 [MD=-3.21, 95%CI (-4.02, -2.40), $P<0.000\ 01$]; 延长活化部分凝血活酶时间 [MD=3.47, 95%CI (1.84, 5.09), $P<0.000\ 1$] 及凝血酶原时间 [MD=1.15, 95%CI (0.36, 1.94), $P=0.004$]; 降低纤维蛋白原水平 [MD=-0.69, 95%CI (-1.10, -0.29), $P=0.000\ 7$]; 两组出血不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [RR=0.17, 95%CI (0.02, 1.34), $P=0.09$]。结论 活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术可提高急性脑梗死患者的临床总有效率, 改善神经功能缺损评分及凝血功能, 进一步促进神经功能恢复、血栓溶解, 且安全性较好。但受限于文献质量, 尚需更多严格设计的 RCTs 以进一步验证。

关键词: 中成药; 阿替普酶; 静脉溶栓; 急性脑梗死; 神经功能; 凝血功能; 出血风险

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 03-0557-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.023

Systematic assessment of effects of oral Chinese patent medicine combined with alteplase intravenous thrombolysis in treatment of acute cerebral infarction

ZHANG Jian^{1, 2}, DING Yanbing^{1, 2}, CHEN Xiaomin³, ZHANG Teng^{1, 2}

1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

2. Hubei Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China

3. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the effects of activating blood oral Chinese patent medicine combined intravenous thrombolysis with alteplase on the neurological function, coagulation function and bleeding risk in treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Computers search the randomized controlled trial (randomized controlled trial, RCT) of activating blood oral Chinese patent medicine combined with intravenous thrombolysis with alteplase for ACI in CNKI, WanFang Data, VIP, CBM, ChiCTR, PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, and Embase database. The search time span is from the establishment of the database to July 1, 2021, evaluated the risk of bias based on the RoB scale, and Meta-analyzed with RevMan 5.4 software. **Results** A total of 13 RCTs were included. The results of the Meta-analysis showed that compared with the control group, the combination of intravenous alteplase thrombolysis and blood-promoting oral Chinese patent medicines significantly improved the total clinical effective rate [OR = 3.42, 95%CI (2.25, 5.18), $P < 0.000\ 01$], improved the National Institutes of Health Stroke Scale [MD = -3.21, 95%CI (-4.02, -2.40), $P < 0.000\ 01$], prolonged the activation time of partial thromboplastin [MD = 3.47, 95%CI

收稿日期: 2021-08-02

基金项目: 国家中医药管理局中医药脑病循证能力提升及平台建设(2019XZZX-NB003)

第一作者: 张 健(1992-), 男, 硕士, 研究方向为中医药防治脑病及中医药循证医学。E-mail: 1106242515@qq.com

*通信作者: 张 腾(1974-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中医药防治脑病。E-mail: zhangteng3940@163.com

(1.84, 5.09), $P < 0.000\ 1$], the prothrombin time [MD = 1.15, 95%CI (0.36, 1.94), $P = 0.004$], and reduced the level of fibrinogen [MD = -0.69, 95%CI (-1.10, -0.29), $P = 0.000\ 7$]; there was no difference in the incidence of bleeding adverse reactions between the two Statistically significant [RR = 0.17, 95%CI (0.02, 1.34), $P = 0.09$]. **Conclusion** Activating blood oral Chinese patent medicine combined with alteplase intravenous thrombolysis can improve the total clinical effective rate of ACI, improve neurological deficit score, and improve coagulation function, can further promote the recovery of nerve function and thrombolysis, and the safety is good. However, due to the quality of the literature, more rigorously designed RCTs are needed for further demonstration.

Key words: Chinese patent medicine; alteplase; intravenous thrombolysis; acute cerebral infarction (ACI); neurological function; coagulation function; bleeding risk

静脉溶栓是目前急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)超早期促进闭塞的血管恢复血流最有效的药物治疗措施之一,国内外ACI诊疗指南均推荐在发病4.5 h时间窗内首选实施阿替普酶静脉溶栓术,以降低ACI的病死率^[1-2]。阿替普酶作为纤维蛋白溶栓剂具有特异性溶解血栓作用,但同时造成全身各部位出血风险的增加,症状性颅内出血是其最严重的不良反应^[3]。需在溶栓完成24 h以后,复查颅脑CT排除脑出血,再加用抗血小板聚集药物来辅助脑梗死的二级预防^[4]。

基于中医中风病-血瘀证的理论,活血化瘀类中成药被广泛用于急性脑梗死的治疗,药理学研究已证实这类药物具有抑制血小板聚集功效^[5]。目前临床研究多关注活血类中成药与阿替普酶静脉溶栓术联用的总体有效性^[6],对两者联用的安全性未引起足够的重视,且临床神经内科医师对于静脉溶栓术与这类具有抗血小板聚集作用功效的中成药联用时机仍存在争议^[7-8]。本研究系统评价活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术对ACI神经功能缺损、凝血指标、出血风险的影响,为临床规范地联用中药和化学药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 仅限临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 发病4.5 h内行阿替普酶静脉溶栓治疗的ACI患者,年龄、性别、病程和脑梗死类型、部位等不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用单用阿替普酶静脉溶栓治疗或在其基础上联合其他常规化学药治疗或联合安慰剂治疗;试验组在对照组基础上采用阿替普酶静脉溶栓术联合活血类口服中成药治疗。干预措施、疗程不受限制。

1.1.4 结局指标 ①神经功能指标:美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of health stroke

scale, NIHSS)评分和临床总有效率,临床疗效评价标准:NIHSS评分降低91%~100%为基本痊愈;NIHSS评分减少46%~90%为显著有效;NIHSS评分下降18%~45%为有效;NIHSS评分减少在17%及以上为无效。总有效率=(基本痊愈例数+显著有效例数+有效例数)/总例数。②凝血功能指标:活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。③出血不良反应发生率:全身各部位出血不良反应发生的总例数/本组总例数。

1.1.5 排除标准 ①非临床RCT文献;②对照组、试验组干预措施不符合要求的研究;③试验组干预措施为未上市的活血类中成药,如院内制剂或自制成药;④中英文期刊发表的内容相同研究(保留发表时间最早的1篇);⑤相关结局指标有缺失的研究。

1.2 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、中国临床试验注册中心(ChiCTR)、PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、和Embase数据库,搜集活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术对急性脑梗死神经功能缺损、凝血功能及出血风险影响的RCT研究,检索时间跨度为建库至2021年7月1日。采取主题词和自由词相结合的检索策略(全文数据库除外)。中文检索词:中成药、溶栓、组织纤溶酶原激活剂、阿替普酶、中风、急性脑梗死、卒中、脑血栓;英文检索词:Chinese patent medicine、thrombolysis、tissue plasminogen activator、alteplase、stroke、acute cerebral infarction (ACI)、apoplexia cerebral thrombosis等。

1.3 文献筛选和资料提取

由2位不同单位且具有循证医学背景的评价员背靠背筛选文献、提取资料并交换核对,由第3方协

助判断筛选过程中产生的分歧和争议内容,对于缺少结局数据的文献尽量与通信作者联系并予以补充。先根据纳入与排除标准阅读文章标题和摘要初筛,剔除不符合要求的文献,对符合标准的论文进一步阅读全文,纳入需要进一步分析的文献。主要提取纳入研究及研究对象的基本特征、基线水平及具体干预措施的剂量、联合用药时机、疗程等详细内容,评估偏倚风险的主要要素,结局指标的数据资料等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2名评价员根据Cochrane偏倚风险评价工具^[9](risk of bias tool, RoB)评估纳入临床RCT的方法学质量。RoB量表涵盖6个方面:随机分配方法,分配方案隐藏,对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法,结果数据的完整性,选择性报告研究结果,其他偏倚来源;每一项研究针对以上条目作出“是(低偏倚风险)”“否(高偏倚风险)”和“不清楚(缺乏相关信息或偏倚风险不确定)”的判断来评估纳入研究的偏倚风险。

1.5 统计分析

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。对于神经功能评分、APTT等连续性变量,采用均数差(mean difference, MD)作为效应值;而临床总有效率、出血不良反应发生率等二分类变量,则采用比值比(odds ratio, OR)或相对危险度(relative risk, RR)作为效应值,并获得各效应量的95%可信区间(95%CI)。采用Cochrane Q检验异质性,以 I^2 值表示,当 $P>0.1$ 、 $I^2\leq 50\%$ 时,认为各研究间不存在异质性,采用固定效应模型进行分析;反之则认为各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行分析,对于较大异质性进一步行亚组分析或敏感性分析,以明确导致异质性的原因。可能存在的发表偏倚使用漏斗图分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛出相关文献1 831篇,其中CNKI 233篇、Wanfang Data 520篇、VIP 79篇、CBM 924篇、ChiCTR 0篇、the Cochrane Library 25篇、Pub Med 8篇、Embase 19、Web of Science 23篇。采用Note Express 3.4软件排除中英文重复文献407篇,通过阅读题目和摘要后剔除1 383篇(研究对象不符合575篇、灰色文献57篇、动物研究49篇、中药注射剂398篇、中药汤剂176篇、其他功效中成药39篇、院内制剂中成药16篇、非RCT研究51篇、缺乏结局指

标22篇);进一步阅读全文后去除28篇(其他功效中成药6篇、未联合阿替普酶14篇、非RCT研究7篇、缺乏结局指标1篇);最终纳入13项RCTs^[10-22]进行Meta分析。

纳入的13项研究^[10-22]均为在中国进行的双臂RCTs,共涉及1 270例受试者,其中试验组637例、对照组633例。对于ACI的诊断,6项研究^[10-11,13-14,16,21]采用脑卒中诊治指南诊断标准,2项研究^[17,22]采用脑血管病诊断标准,1项研究^[18]采用中西医结合诊治脑梗死指南标准,1项研究^[20]采用《神经病学》教材标准,另有3项研究^[12,15,19]采用自拟标准。试验组与对照组的共同干预措施为指南规定时间窗内阿替普酶静脉溶栓术,西医常规治疗包括:维持治疗、溶栓24 h后单抗或双重抗血小板治疗、调脂、改善侧支循环药物、神经细胞保护剂药物、对症治疗等。试验组在对照组基础上应用活血类口服中成药,7项研究^[10,12-13,15-16,20-21]在24 h以内开始联用口服中成药,6项研究^[11,14,17-19]在24 h以后开始联用口服中成药;6项研究^[13,15-19]加用丹参类中成药,3项研究^[10-12]加用银杏类中成药,2项研究^[14,21]加用水蛭类中成药,2项研究^[20,22]加用活血复方类中成药。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的文献质量评估

纳入的13项研究,在随机分配方法中8项研究^[10,14-17,20-22]采用随机数字表法,1项研究^[11]采用抽签法,1项研究^[18]采用抛硬币,均评为“低风险”,其余3项研究^[12-13,19]未详细描述随机方案,均评为“风险不确定”;所有研究^[10-22]均未报告分配隐藏和盲法,均评为“风险不确定”;所有研究^[10-22]均报告方案指标,无数据缺失及选择性报告情况,均评为“低风险”;所有研究未发现明显其他偏倚,均评为“低风险”,纳入研究的文献质量评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床总有效率 有7项研究^[13-17,19-20]提及临床总有效率,均以NIHSS评分改善作为有效指标,共733例患者。异质性检验表明组间没有异质性($P=0.70$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果显示活血类口服中成药联合阿替普酶有效率显著高于对照组[OR=3.42, 95%CI(2.25, 5.18), $P<0.000\ 01$]。根据联合干预时间不同进行亚组分析,可分为溶栓24 h以内联用组和溶栓24 h以后联用组,溶栓24 h以后联用组[OR=3.80, 95%CI(1.99, 7.25), $P<0.000\ 1$],溶栓24 h以内联用组[OR=3.16, 95%CI(1.83, 5.46), $P<0.000\ 1$],结果显示阿

表1 纳入研究基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程	结局指标
程旺强 ^[10]	对照	46	58.28±14.65	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	30 d	②
2018	试验	46	57.74±14.06	对照组+银丹心脑通胶囊每次1.6 g, 每日3次口服		
顾珍 ^[11]	对照	65	61.3±1.3	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	6周	②③④
2021	试验	65	61±1.0	对照组+银丹心脑通胶囊 每次1.6 g, 每日3次口服		⑤
贾立明 ^[12]	对照	23	53.1±7.9	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 总剂量10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉泵入	20 d	②⑥
2016	试验	23	52.3±8.1	对照组+银杏叶滴丸每次5丸, 每日3次口服		
雷要军 ^[13]	对照	50	61.29±6.75	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 总剂量10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注	10 d	①②⑥
2020	试验	50	61.41±6.81	对照组+脑心通胶囊每次0.8 g, 每日3次口服		
李康睿 ^[14]	对照	41	58.03±5.02	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 总剂量10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注	14 d	①②⑥
2019	试验	41	58.10±4.95	对照组+脑血康胶囊每次0.45 g, 每日3次口服		
梁慧丽 ^[15]	对照	56	62.1±3.8	阿替普酶每人50 mg, 5 mg iv, 其余1 h内静脉滴注	1周	①②
2018	试验	57	61.8±3.6	对照组+血栓通软胶囊每次3粒, 每日3次口服		
罗菲菲 ^[16]	对照	46	43.4±1.57	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注	2周	①
2021	试验	46	43.43±1.58	对照组+脑心通胶囊每次1.6 g, 每日3次口服		
陶红 ^[17]	对照	34	67.58±9.42	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 总剂量10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	4周	①②
2020	试验	34	68.04±9.23	对照组+脑心通胶囊每次1.6 g, 每日3次口服		
田轶 ^[18]	对照	40	49.01±9.59	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 总剂量10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	14 d	②③④
2021	试验	41	50.75±9.28	对照组+脑心通胶囊每次1.6 g, 每日3次口服		
王璐 ^[19]	对照	90	62.53±6.61	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	4周	①②
2020	试验	90	62.44±6.53	对照组+脑心通胶囊每次1.6 g, 每日3次口服		
王倩 ^[20]	对照	49	62.41±6.82	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	14 d	①②
2020	试验	49	62.56±6.68	对照组+消栓肠溶胶囊每次0.4 g, 每日3次口服		
于云霞 ^[21]	对照	46	60.37±10.84	阿替普酶0.9 mg·kg ⁻¹ , 10% 1 min内iv, 其余1 h内静脉泵入+常规化学药治疗	3周	②③④
2018	试验	46	60.11±11.23	对照组+脉血康胶囊每次1.0 g, 每日3次口服		⑤
张敏 ^[22]	对照	48	63.7±5.9	阿替普酶每人50 mg, 5 mg iv, 45 mg 1 h内静脉滴注+常规化学药治疗	14 d	②⑥
2021	试验	48	64.3±5.2	对照组+血府逐瘀胶囊每次2.4 g, 每日2次口服		

①临床总有效率;②NIHSS评分;③APTT;④PT;⑤FIB;⑥出血不良反应

① total clinical effectiveness; ② NIHSS scale; ③ APTT; ④ PT; ⑤ FIB; ⑥ bleeding adverse reactions

替普酶静脉溶栓24 h以内或24 h以后联用活血类口服中成药均能提高神经功能缺损改善的总有效率,两亚组间差异无统计学意义($P=0.67$)。

2.3.2 NIHSS评分 共12项研究^[10-15, 17-22]报道两组NIHSS评分,共1 283例患者。各组间存在较大异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=85\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图2。结果显示试验组降低NIHSS评分上优于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-3.21, 95%CI(-4.02, -2.40), $P<0.000\ 01$]。根据联合干预时间不同进行亚组分析,溶栓24 h以后联用组[MD=-2.10, 95%CI(-2.93, -1.28), $P<0.000\ 01$],溶栓24 h以内联用组[MD=-4.23, 95%CI(-5.18, -3.27),

$P<0.000\ 01$],结果显示活血类口服中成药在阿替普酶静脉溶栓24 h以内联用NIHSS评分显著降低,且与溶栓24 h以后联用组相比差异具有统计学意义($P=0.001$)。

2.3.3 APTT 有3项研究^[11, 18, 21]报道治疗前后APTT变化,共303例患者,异质性检验显示组间存在明显异质性($P=0.02$, $I^2=74\%$),采用随机效应模型分析,见图3。结果显示活血类口服中成药联用阿替普酶静脉溶栓术提高APTT优于对照组,两组比较有统计学差异[MD=3.47, 95%CI(1.84, 5.09), $P<0.000\ 1$]。按照联合干预时间不同进行亚组分析,溶栓24 h以后联用组[MD=2.91, 95%CI(-0.63, 6.45),

表2 纳入研究的质量评价结果

Table 2 Quality evaluation results of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	对实施人员、 受试者盲法	对数据分析 者盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
程旺强 ^[10] ,2018	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
顾珍 ^[11] ,2021	随机抽签法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
贾立明 ^[12] ,2016	随机分组(不清楚)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
雷要军 ^[13] ,2020	随机分组(不清楚)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
李康睿 ^[14] ,2019	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
梁慧丽 ^[15] ,2018	随机数表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
罗菲菲 ^[16] ,2021	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
陶红 ^[17] ,2020	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
田轶 ^[18] ,2021	抛硬币(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
王璐 ^[19] ,2020	随机对照原则(不清楚)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
王倩 ^[20] ,2020	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
于云霞 ^[21] ,2018	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险
张敏 ^[22] ,2021	随机数字表法(低风险)	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险

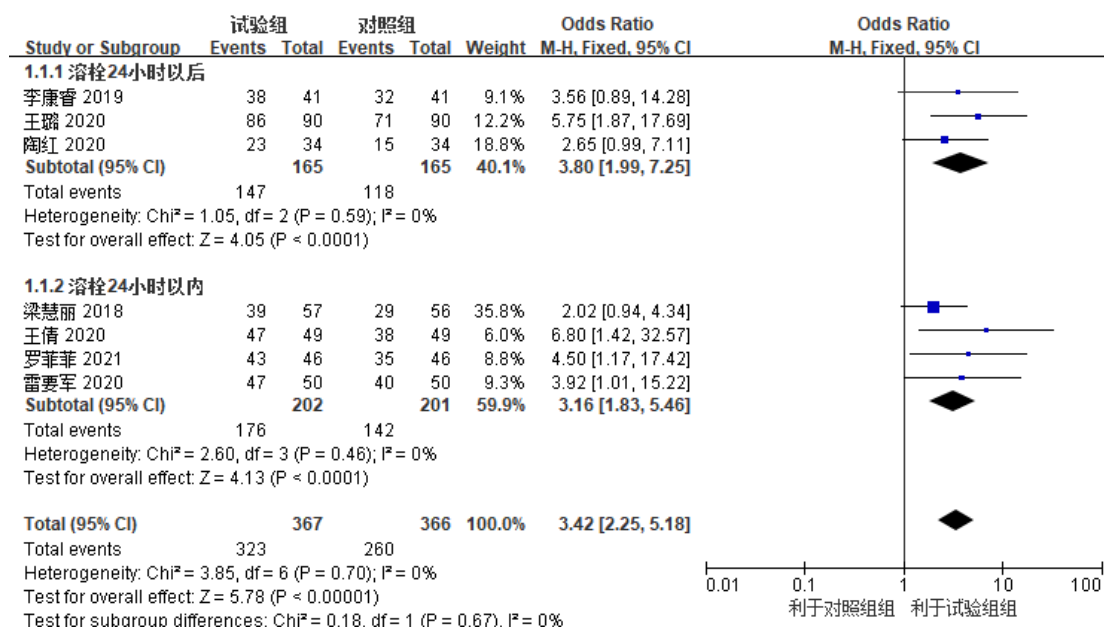


图1 两组临床总有效率的Meta分析森林图

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

$P=0.11$],溶栓24 h以内联用组[MD=4.00,95%CI(3.00, 5.00), $P<0.000\ 01$],阿替普酶静脉溶栓术24 h以内联用活血类口服中成药APTT水平显著增加,两个亚组间差异无统计学意义($P=0.56$)。

2.3.4 PT 3项研究^[11,18,21]报道治疗前后PT变化,共303例患者。异质性检验表明,各研究之间存在异质性($P=0.03$ 、 $I^2=71\%$),用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示两种药物联用升高PT情况优于单用阿替普酶,两组比较差异有统计学意义[MD=1.15,95%CI(0.36, 1.94), $P=0.004$]。根据

联合干预时间不同进行亚组分析,溶栓24 h以后联用组[MD=0.98,95%CI(0.03, 1.94), $P=0.04$],溶栓24 h以内联用组[MD=1.59,95%CI(0.63, 2.55), $P=0.001$],结果显示活血类口服中成药在阿替普酶静脉溶栓24 h以内或24 h以后联用均能提高PT水平,亚组间差异无统计学意义($P=0.38$)。

2.3.5 FIB 2项研究^[11,21]报道治疗前后FIB变化,共222例患者。因组间异质性较大($P=0.01$ 、 $I^2=83\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果表明试验组FIB降低情况优于对照组,两组比

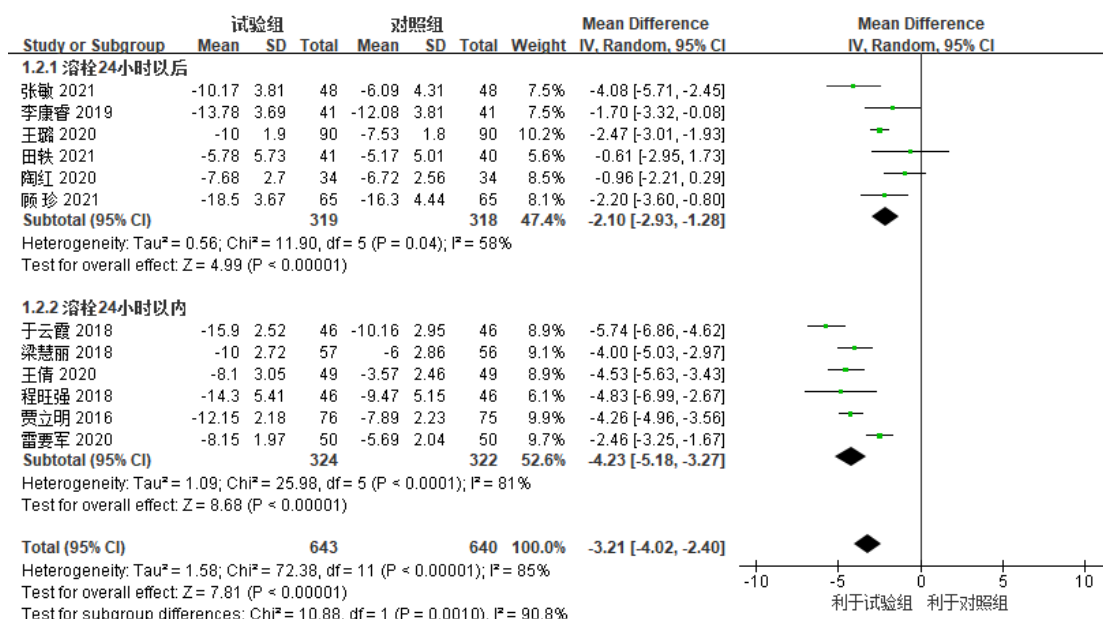


图2 两组NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot for Meta-analysis in NIHSS score between two groups

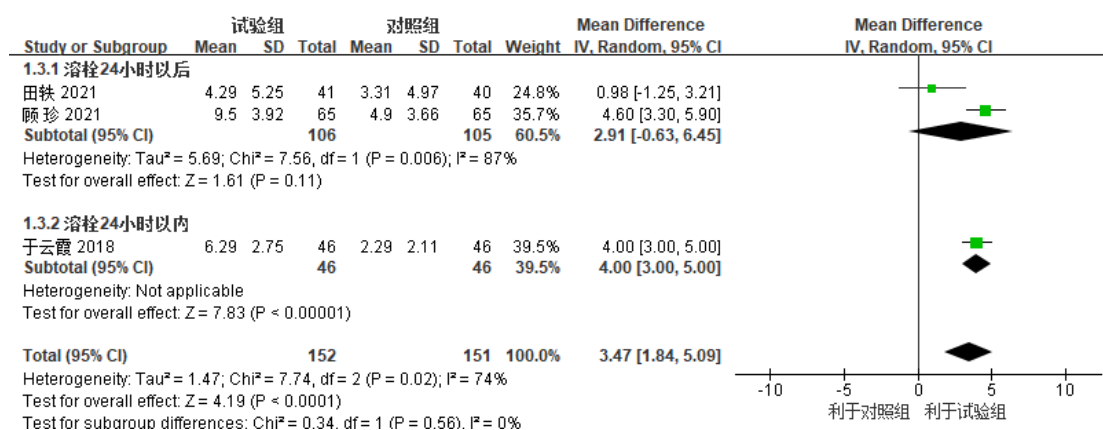


图3 两组APTT的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot for Meta-analysis in APTT between two groups

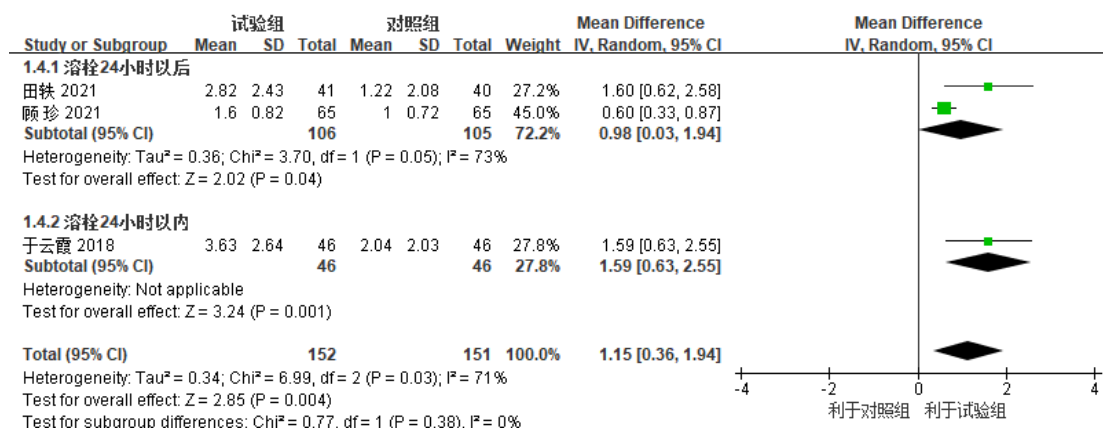


图4 两组PT的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot for Meta-analysis in PT between two groups

较差异有统计学意义[MD=-0.69, 95%CI(-1.10, -0.29), $P=0.0007$]。根据联合干预时间不同进行

亚组分析, 溶栓24h以后联用组[MD=-0.50, 95%CI(-0.69, -0.31), $P<0.00001$], 溶栓24h以内

联用组[MD=-0.91,95%CI(-1.17,-0.65), $P<0.00001$],结果显示阿替普酶静脉溶栓24 h以内联用活血类口服中成药显著降低FIB值,与溶栓24 h以后联用组相比差异具有统计学意义($P=0.01$)。

2.3.6 出血不良反应 4项研究^[12-14,22]比较了两组治疗后的各部位出血不良反应,且各研究间不存在异质性($P=0.61$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型,见图6。Meta分析结果显示,试验组的不良反应发生率与对照组比较,没有统计学差异[RR=0.17,95%CI(0.02,1.34), $P=0.09$]。根据联合干预时间不同进行亚组分析,溶栓24 h以后联用组[RR=0.33,95%CI(0.01,7.98), $P=0.50$],溶栓24 h以内联用组[RR=0.11,95%CI(0.01,1.95), $P=0.13$],两个亚组之间出血不良反应发生率也无统计学意义($P=0.61$)。

2.4 发表偏倚及敏感性分析

对NIHSS评分指标绘制漏斗图,所选文献代表的亚组散点较为对称地分布于无效线两侧,表明发

表偏倚的可能性小,见图7。其他结局指标研究数量均未超过10项,不满足发表偏倚分析要求,故未进行发表偏倚分析。

对所有结局指标转变不同效应模型方式进行敏感性分析,转换前后结果未发生明显改变,表明分析结果稳定。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据及临床意义

随着中国社会老龄化和城市化进程加速,居民不健康生活方式流行,脑血管病危险因素普遍暴露,我国ACI发病率不断上升,由2005年的112/10万升高至2017年的156/10万,并呈现出低收入群体快速增长及年轻化趋势^[23]。静脉注射阿替普酶溶栓术是治疗ACI首选治疗方法,但临床使用受限于严格时间窗和致命性出血的不良反应,全国卒中诊疗情况调查数据显示ACI的静脉溶栓率目前在中国普及率低,且治愈率不高^[24]。中医药治疗ACI历

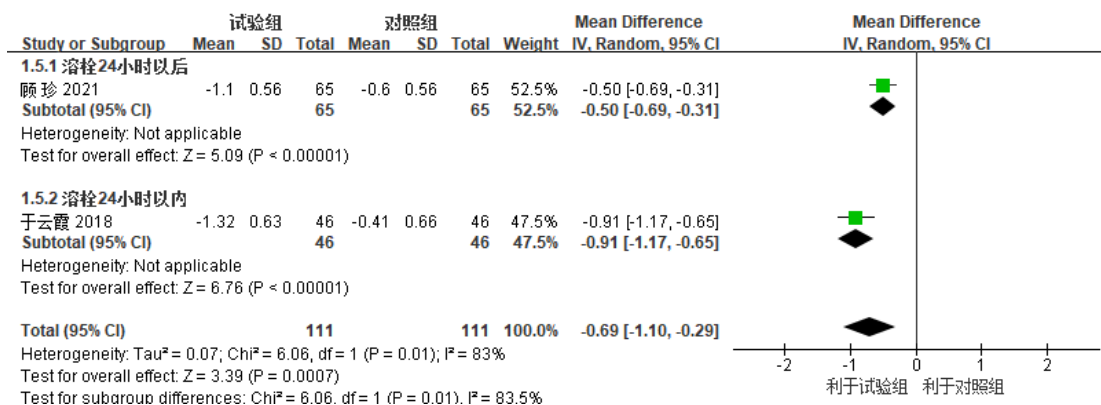


图5 两组FIB的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot for Meta-analysis in FIB between two groups

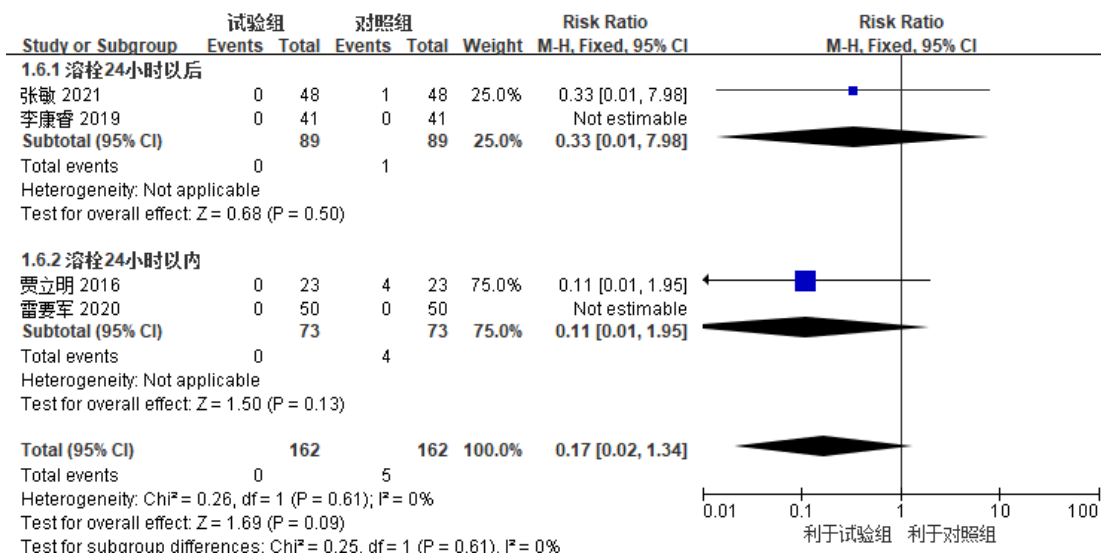


图6 两组出血不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot for Meta-analysis in bleeding adverse reactions rate between two groups

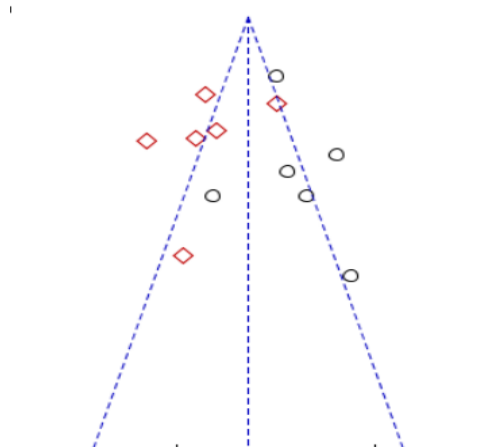


图7 NIHSS评分漏斗图
Fig. 7 Funnel plot of NIHSS score

史悠久,学术理论及治疗经验不断发展,且与现代医学相结合,在静脉重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓基础上联合中医药疗法,以达到提高血栓开通率的同时,不增加出血风险,可能是完善ACI超早期治疗、提高治愈率的有效途径之一。

ACI属中医“中风病”范畴,活血化瘀为中医药的主要治疗原则^[25]。在治疗ACI方面,患者口服活血类中成药更为便捷,依从性较好,临床医师常将中医药与溶栓及常规化学药联合使用。这类中成药包括以银杏叶或银杏叶提取物为主要药效成分,如银杏叶滴丸、银丹心脑通胶囊;以丹参为主要成分的脑心通胶囊与血栓通软胶囊等,而脑血康胶囊与脉血康胶囊则以水蛭提取物作为主要活血化瘀成分;血府逐瘀胶囊、消栓肠溶胶囊分别在活血通络方剂血府逐瘀汤和补阳还五汤的基础上应用现代工艺制成。该类药品临床研究多数存在纳入样本量较少、结局指标局限且评价标准不统一等缺陷。本研究纳入临床试验的样本量较以往有所增加,采用国际通用NIHSS评分量表评估神经功能等级,选用以往研究较少采用的凝血功能和出血风险为结局指标,围绕口服活血类中成药与阿替普酶静脉溶栓术有效性与安全性展开系统评价,特别对临床医师关注两者联用的具体时点进行亚组分析,以期ACI静脉溶栓中西医结合临床实践提供详实的参考依据。

3.2 本研究结果分析

本研究结果显示在临床总有效率及神经功能缺损评分方面,活血类口服中成药联合阿替普酶明显优于单用阿替普酶。NIHSS评分亚组分析结果显示两者在24 h以内联用对神经功能缺损更有益

处。银杏叶、丹参、水蛭等活血化瘀药及其提取物多具有扩张脑血管、调节脑血流量等药理作用,具有良好的营养神经、脑保护作用,促进缺损的神经功能恢复^[26]。目前研究证实消栓肠溶胶囊与血府逐瘀胶囊通过抗炎、抗氧化应激、清除氧自由基、抑制神经细胞凋亡、促进血管再生等多靶点、多通路、多环节阻断ACI引起的病理生理发展过程,促进颅内大血管侧支循环血流贯通,缩小缺血半暗带面积,修复神经功能^[27-28],发挥中药复方治疗ACI的多重优势。

在与凝血功能相关的指标中,本研究结果显示活血类口服中成药与阿替普酶联合使用能够有效提高APTT、PT,降低FIB,提示两者联用更能改善凝血功能。对FIB指标进行的亚组分析结果提示24 h以内联用更加有效降解血栓纤维蛋白,促进闭塞的血管再通。其他临床研究^[29-31]发现,纳入本指标研究的银丹心脑通胶囊、脑心通胶囊、脉血康胶囊均能减轻血管痉挛,阻止再灌注损伤,抑制血小板聚集率和降低血小板活性,从而改善血液高凝状态。

在ACI静脉溶栓后出血转化方面,本研究纳入的13项研究中,仅4项研究报告了出血不良反应,均未报告症状性脑出血发生。Meta分析研究结果显示两者联用较单用阿替普酶未增加全身出血发生率。亚组分析结果也表明两者在24 h以内联用出血事件较少。毛细血管内皮功能障碍与级联炎症反应是阿替普酶溶栓后脑梗死区出血转化的病理基础^[32],活血类口服中成药具有改善毛细血管通透性、抑制炎症反应、减轻脑水肿、促进血脑屏障修复作用^[33],两者联用出血风险小,安全性较好。

3.3 本研究的不足及建议

本研究存在以下4点局限:(1)纳入研究的总体试验设计质量不高,结论可靠性需进一步验证。(2)纳入研究间的异质性较高,纳入研究对ACI的诊断标准包括脑卒中诊治指南标准、脑血管病诊断标准、中西医结合诊治脑梗死指南标准,《神经病学》教材标准及自拟标准,同一来源标准时间跨度可从2014年至2018年,诊断标准的不统一可能是临床异质性的来源之一;各研究间的用药疗程差异较大,时间跨度由1周至6周,且采用各类活血中成药的主要成分及疗程长短不同,也会造成亚组分析时研究间的临床异质性较大。(3)所有研究对出血风险相关特异性血清学生物标志物、出血转化风险预测量表均未报道,活血类口服中成药联合阿替普酶静

脉溶栓术的安全性有待进一步验证。(4)纳入研究的阿替普酶静脉使用剂量不一,两者联用的最佳治疗剂量和疗程需要进一步探索。

对以后的研究建议如下:(1)开展更多设计严谨、方法科学的高质量RCT,如试验开始前进行样本量估算、明确诊断标准、采用正确的随机方法、合理使用盲法,并在国内或国际临床试验注册中心进行注册;认真记录试验中出现的不良反应和病例脱落情况,如实报道脱落人数和理由,并做意向治疗分析。(2)关注中西医结合用药的安全性,采用国际公认的出血转化预测量表,或采用间接预测因素,如基质金属蛋白酶类(MMPs)、血浆纤连蛋白、活性氧簇等血清学生物标志物。(3)开展更多不同剂量阿替普酶与中成药联用的高质量RCT。

总之,活血类口服中成药联合阿替普酶静脉溶栓术可提高ACI的临床总有效率,改善神经功能缺损及凝血功能;亚组分析结果提示在溶栓24 h以内联用可进一步提高NIHSS评分、降低FIB数值,且两者尽早联用并未增加全身各部位出血风险、安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Warner J J, Harrington R A, Sacco R L, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3331-3332.
- [2] 彭斌, 吴波. 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.
Peng B, Wu B. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 51(9): 666-682.
- [3] Diedler J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset [J]. *Stroke*, 2010, 41(2): 288-294.
- [4] Association A H, Council A, Council C C, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association [J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1655-1711.
- [5] 钱凤丹, 倪铭, 周佳纯, 等. 活血化瘀类中成药与口服抗栓药相互作用的研究进展 [J]. *中国药房*, 2019, 30(14): 2008-2012.
Qian F D, Ni M, Zhou J C, et al. Research progress on the interaction between Chinese patent medicines for promoting blood circulation and removing blood stasis and oral antithrombotic drugs [J]. *China Pharmacy*, 2019, 30(14): 2008-2012.
- [6] 刘涛, 赵欣. 麝香四黄颗粒联合阿替普酶治疗痰热腑实型急性脑梗死的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(5): 1053-1059.
Liu T, Zhao X. Clinical study of Shexiang Sihuang Granules combined with alteplase intreatment of phlegm-heat abdominal solid type acute cerebral infarction [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(5): 1053-1059.
- [7] 柴华, 曲华, 杜健鹏, 等. 活血化瘀中药与抗血小板药物联合应用进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(11): 1396-1399.
Chai H, Qu H, Du J P, et al. Progress in application of Chinese medicine for activating blood and removing stasis combined with antiplatelet drugs [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2020, 40(11): 1396-1399.
- [8] 方晓磊, 刘金民, 江涛. 急性脑梗死静脉溶栓治疗的难点与对策 [J]. *中国康复理论与实践*, 2007(3): 222-224.
Fang X L, Liu J M, Jiang T. Discussion for the problems in intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute cerebral infarction [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2007(3): 222-224.
- [9] Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *New Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [M/OL]. (2019-09-20) [2021-07-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>.
- [10] 程旺强. 银丹心脑通联合阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者神经功能及生活质量的影响 [J]. *北方药学*, 2018, 15(5): 43-44.
Cheng W Q. Effect of Yindan Xinnaotong combined with alteplase intravenous thrombolysis on neurological function and quality of life in patients with acute ischemic stroke [J]. *North Pharm*, 2018, 15(5): 43-44.
- [11] 顾珍. 银丹心脑通软胶囊联合静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者的临床疗效 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(10): 1734-1736.
Gu Z. Clinical efficacy of Yindan Xinnaotong soft capsule combined with intravenous thrombolysis in the treatment of patients with acute ischemic stroke [J]. *Chin Remed Clin*, 2021, 21(10): 1734-1736.
- [12] 贾立明, 武卫周, 景永峰, 等. 阿替普酶与银杏叶滴丸联合治疗急性脑梗死的临床效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(13): 26-27.
Jia L M, Wu W Z, Jing Y F, et al. Analysis of clinical effect by alteplase combined with *Ginkgo biloba* Pills in the treatment of acute cerebral infarction [J]. *China Prac Med*, 2016, 11(13): 26-27.
- [13] 雷要军, 丁丽娜, 刘相玉. 脑心通胶囊联合阿替普酶治

- 疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1839-1842.
- Lei Y J, Ding L N, Liu X Y. Clinical study of Naointong Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2020, 35(9): 1839-1842.
- [14] 李康睿, 叶 民, 刘新亚. 脑血康胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 2931-2935.
- Li K R, Ye M, Liu X Y. Clinical study on Naixuekang Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2019, 34(10): 2931-2935.
- [15] 梁慧丽, 蒋 静. 阿替普酶静脉溶栓联合血栓通软胶囊对急性脑梗死患者神经功能及生活质量的影响 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(22): 4141-4142.
- Liang H L, Jiang J. Effect of alteplase intravenous thrombolysis combined with Xueshuantong Soft Capsule on neurological function and quality of life in patients with acute cerebral infarction [J]. Henan Med Res, 2018, 27(22): 4141-4142.
- [16] 罗菲菲. 脑心通胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死患者的临床效果分析 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(11): 18-20.
- Luo F F. Clinical effect analysis of Naointong capsule combined with alteplase in the treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. Mod Med Health Res, 2021, 5(11): 18-20.
- [17] 陶 红, 张 琦. 穴位针刺联合脑心通胶囊对急性脑梗死患者神经功能恢复及血液流变学的影响 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(4): 648-651.
- Tao H, Zhang Q. Effects of acupuncture at acupoints and Naointong Capsule on neurological function recovery and hemorheology in patients with acute cerebral infarction [J]. J North Sichuan Med Coll, 2020, 35(4): 648-651.
- [18] 田 铁, 唐思治, 罗霄鹏. 脑心通胶囊对急性脑梗死患者凝血功能和氧化应激指标的影响 [J]. 药物生物技术, 2021, 28(2): 173-176.
- Tian Y, Tang S Z, Luo X P. Effect of Naointong capsule on coagulation function and oxidative stress index in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Pharm Biotec, 2021, 28(2): 173-176.
- [19] 王 璐, 熊 燕, 黄澄鹏. 脑心通胶囊对于急性脑梗死阿替普酶溶栓后的价值 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 94-96.
- Wang L, Xiong Y, Huang C P. Value of Naointong Capsule after alteplase thrombolysis in acute cerebral infarction [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(8): 94-96.
- [20] 王 倩. 消栓肠溶胶囊联合 rt-PA 静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血清 T 淋巴细胞亚群水平的影响 [J]. 临床医学, 2020, 40(9): 104-106.
- Wang Q. Effect of Xiaoshuanenteric-coated Capsule combined with rt-PA intravenous thrombolytic therapy on neurological function and serum T lymphocyte subsets in patients with acute cerebral infarction [J]. Clin Med, 2020, 40(9): 104-106.
- [21] 于云霞, 高菊红, 邢玉波, 等. 阿替普酶静脉溶栓联合脑血康胶囊治疗急性脑梗死患者的效果研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(11): 1685-1688.
- Yu Y X, Gao J H, Xing Y B, et al. Effect of alteplase intravenous thrombolysis combined with Maixuekang capsules on patients with acute cerebral infarction [J]. Int Med Health Guid News, 2018, 24(11): 1685-1688.
- [22] 张 敏, 杨 娜. 血府逐瘀胶囊联合静脉溶栓对急性脑梗死病人神经功能及血液流变学的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(12): 2089-2092.
- Zhang M, Yang N. Effect of Xuefu Zhuyu Capsule combined with intravenous thrombolytic therapy on nerve function and hemorheology in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2021, 19(12): 2089-2092.
- [23] Wang W, Jiang B, Sun H, 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.
- [24] Adibhatla R M, Hatcher J F. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: Therapeutic strategies [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2008, 7(3): 243-253.
- [25] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南 (2017) [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- Gao C Y, Wu C H, Zhao J G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral infarction in China (2017) [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2018, 38(2): 136-144.
- [26] 柳吉玲. 活血化瘀药抗血栓作用的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(35): 15-17.
- Liu J L. Study on the antithrombotic effect of Huoxue Huayu drugs [J]. China Mod Med, 2013, 20(35): 15-17.
- [27] 解小龙, 孟甜甜, 杨琴瑜, 等. 消栓肠溶胶囊治疗急性脑梗死的 Meta 分析和 GRADE 评价 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2301-2310.
- Xie X L, Meng T T, Yang Q Y, et al. Meta-analysis and GRADE evaluation of Xiaoshuan Enteric-coated Capsules intreatment of acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(11): 2301-2310.
- [28] 杨仲红, 任峻青, 陈 勇. 血府逐瘀胶囊预处理对大鼠脑

- 缺血再灌注后病理学改变及神经细胞凋亡的影响 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2013, 29(1): 59-62.
- Yang Z H, Ren J Q, Chen Y. The effects of Xuefuzhuyu capsule preconditioning on histopathological changes and neuronal apoptosis after focal cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. J Hebei North Univ: Natl Sci Ed, 2013, 29(1): 59-62.
- [29] 张俊. 银丹心脑通软胶囊联合纤溶酶治疗脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 201-204.
- Zhang J. Clinical observation of Yindan Xinnaotong Soft Capsules combined with fibrinogenase in treatment of cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2017, 32(2): 201-204.
- [30] 李婷婷, 孙千惠, 王博远, 等. 脉血康胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性系统评价和 GRADE 证据级别评价 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 483-494.
- Li T T, Sun Q H, Wang B Y, et al. Efficacy and safety of Maixuekang Capsule in treatment of acute ischemic stroke: A systematic evaluation and GRADE profile [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2021, 52(2): 483-494.
- [31] 程焱, 胥方元, 唐海燕. 脑心通胶囊联合依达拉奉治疗心源性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1356-1359.
- Cheng Y, Xu F Y, Tang H Y. Clinical observation of Naoxintong Capsules combined with edaravone in treatment of cardiogenic cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2019, 34(5): 1356-1359.
- [32] Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 689-705.
- [33] 陈红林, 刘晗, 叶心怡, 等. 中药活性成分改善缺血缺氧所致脑微血管内皮屏障功能损伤的研究进展 [J]. 药学进展, 2015, 39(6): 415-424.
- Chen H L, Liu H, Ye X Y, et al. Research advances in the improvement of hypoxia/ischemia-injured cerebral microvascular endothelial Barrier function by active components in traditional Chinese medicines [J]. Prog Pharm Sci, 2015, 39(6): 415-424.

[责任编辑 李红珠]