

【循证研究与数据挖掘】

注射用灯盏花素联合化学药治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性的网状 Meta 分析

杨 倩, 韩千禧, 徐龙辰, 张欣颖, 朱文涛*

北京中医药大学 管理学院, 北京 102488

摘要: **目的** 评价注射用灯盏花素联合化学药治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性, 为临床治疗提供循证参考。 **方法** 计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台、维普生物医学数据库、PubMed、Cochrane Library、Springer Link、Web of Science 等中英文数据库, 收集注射用灯盏花素联合化学药在急性缺血性脑卒中治疗中的随机对照 (RCTs), 检索时限为建库至 2023 年 6 月。筛选文献、提取资料、评价文献质量后, 采用 Stata 17.0 软件进行网状 Meta 分析。 **结果** 共纳入 29 项 RCTs, 共计 2 930 例患者; 涉及 8 种干预措施, 分别为注射用灯盏花素+依达拉奉、注射用灯盏花素+奥扎格雷、注射用灯盏花素+常规治疗、注射用灯盏花素、依达拉奉、奥扎格雷、常规治疗、复方丹参。网状 Meta 分析结果显示, 在临床疗效方面, 注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合的干预措施较单独使用常规治疗、复方丹参、灯盏花素治疗急性缺血性脑卒中的总有效率更高; 注射用灯盏花素+依达拉奉、注射用灯盏花素+奥扎格雷 2 种干预措施较单独使用依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的总有效率更高; 注射用灯盏花素+奥扎格雷较单独使用奥扎格雷治疗急性缺血性脑卒中的总有效率更高; 但注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合的干预措施之间两两比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。累积概率曲线下面积 (SUCRA) 排名前 3 的为注射用灯盏花素+奥扎格雷、注射用灯盏花素+依达拉奉和注射用灯盏花素+常规治疗。在不良反应方面, 相对于单独使用化学药治疗, 注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合治疗急性缺血性脑卒中的不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 且注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合的干预措施之间两两比较差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。SUCRA 排名前 3 的为复方丹参、注射用灯盏花素+常规治疗和注射用灯盏花素+奥扎格雷。 **结论** 相对于单独使用化学药治疗, 注射用灯盏花素联合化学药可显著提高治疗急性缺血性脑卒中的总有效率, 且不会增加不良反应发生的风险, 安全性较高。但由于纳入文献量少, 文献质量偏低, 未来还需更多大样本、高质量、随机双盲试验以验证本研究结果。

关键词: 注射用灯盏花素; 急性缺血性脑卒中; 网状 Meta 分析; 依达拉奉; 奥扎格雷; 复方丹参**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0735-11**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.020

Network Meta-analysis of efficacy and safety of Breviscapine Injection combined with western medicine in treatment of acute cerebral infarction

YANG Qian, HAN Qianxi, XU Longchen, ZHANG Xinying, ZHU Wentao

College of Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Breviscapine Injection combined with western medicine in the treatment of acute cerebral infarction, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **Methods** Chinese and English databases such as CNKI, Chinese Biomedical Literature Database, Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP, PubMed, Cochrane Library, Springer Link, Web of Science were searched by computer. RCTs of Breviscapine Injection combined with western medicine in the treatment of acute cerebral infarction were collected, and the search time was established to June 2023. After literature screening, data extraction and literature quality evaluation, Stata 17.0 software was used to perform mesh Meta-analysis. **Results** A total of 29 RCTs were included, with a total of 2 930 patients. Eight interventions were involved, namely, breviscapine & edaravone for injection,

收稿日期: 2024-08-20

基金项目: 中央高校基本科研业务专项 (2020-JYB-ZDGG-072)

作者简介: 杨 倩, 硕士研究生。E-mail: 1549441959@qq.com

*通信作者: 朱文涛, 博士, 教授, 研究方向为药物经济学。E-mail: wentao67@126.com

breviscapine & ozagrel for injection, breviscapine & conventional treatment, edaravone, ozagrel for injection, Breviscapine Injection, compound danshen and conventional treatment. The results of mesh Meta-analysis showed that in terms of clinical efficacy, the total effective rate of Breviscapine Injection combined with three different western medicines was higher than that of conventional treatment alone, compound danshen and breviscapine in the treatment of acute cerebral infarction. The total effective rate of breviscapine & edaravone for injection and breviscapine & ozagrel for injection was higher than that of edaravone alone in the treatment of acute cerebral infarction. The total effective rate of breviscapine plus ozagrel for injection was higher than that of ozagrel alone in the treatment of acute cerebral infarction. However, there was no significant difference between the intervention measures of Breviscapine Injection and three different western medicines ($P > 0.05$). The top 3 areas under the Cumulative Probability Curve (SUCRA) were Breviscapine Injection & ozagrel, Breviscapine Injection & edaravone and Breviscapine Injection & conventional treatment. In terms of adverse reactions, compared with western medicine alone, there was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between injection breviscapine and three different western medicines in the treatment of acute cerebral infarction ($P > 0.05$), and there was no statistically significant difference between pin-wise comparison of intervention measures between injection breviscapine and three different western medicines in the treatment of acute cerebral infarction ($P > 0.05$). The top 3 areas under the Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) were compound danshen, Breviscapine Injection & conventional treatment and Breviscapine Injection & ozagrel. **Conclusion** Compared with western medicine alone, Breviscapine Injection combined with western medicine can significantly improve the total effective rate in the treatment of acute cerebral infarction, and does not increase the risk of adverse reactions, and has high safety.

Key words: Breviscapine Injection; acute cerebral infarction; network Meta-analysis; edaravone; ozagrel; compound danshen

急性缺血性脑卒中 (ACI), 是由于各种原因导致大脑供血中断引起大脑组织缺血缺氧性坏死, 以局灶性神经功能缺损症状或体征 (如偏瘫、失语、感觉障碍等) 为主要临床特点的一种疾病^[1]。流行病学研究表明, ACI 是造成全球人口死亡的第 2 大原因, 也是致残的主要原因, 具有高发病率、高病死率和高致残率的特点, 对患者和社会有着巨大的经济负担, 且发病率仍在不断升高^[2]。当前临床对 ACI 的治疗以控制原发病为主, 常规西医治疗一定程度上可缓解临床症状, 但短时间内作用效果不佳, 多需联用其他疗法^[3]。近年来, 中医药在 ACI 的治疗中越来越受到关注。据报道, 中医活血治疗能调节 ACI 患者各类炎症因子水平, 减轻炎症反应^[4]。在常规治疗的基础上, ACI 患者在急性期使用活血化瘀类中药能够更有效地改善神经功能缺损^[5]。注射用灯盏花素是中药灯盏花提取制剂, 具有活血化瘀、通络止痛的功效, 可扩张血管、促进血液循环, 并缓解脑垂体后叶素所致缺血缺氧, 临床主要用于冠心病、脑血管意外后遗症、缺血性脑卒中等方面病症的治疗^[6-7]。近年来, 临床上常用注射用灯盏花素与化学药联合治疗 ACI。然而, 目前尚缺乏针对注射用灯盏花素联合化学药与单独应用化学药以及注射用灯盏花素联合不同化学药之间的直接比较研究, 注射用灯盏花素联合化学药的疗效与安全性如何、何种干预措施的疗效与安全性最佳尚有争议。因此, 本研究通过网状 Meta 分析对注射用灯盏花素联合化学药治疗 ACI 的疗效和

安全性进行系统评价, 以期对相关临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 已在期刊公开发表的随机对照试验 (RCT), 包括中文文献和英文文献。

1.1.2 研究对象 诊断为 ACI 的患者, 符合全国第四届脑血管病学术会议修订的缺血性脑血管病诊断标准^[8]。

1.1.3 干预措施 纳入研究试验组干预措施为灯盏花素联合依达拉奉、奥扎格雷钠或常规治疗, 对照组干预措施为单独使用依达拉奉、奥扎格雷钠、灯盏花素、复方丹参或常规治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为总有效率, 次要结局指标为不良反应发生率。

1.1.5 疗效标准 按中医学学会全国第四届脑血管病学术会议修订的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准进行评分, 并根据评分结果进行临床疗效评定: ①基本痊愈: 神经功能缺损评分减少 $>90\% \sim \leq 100\%$, 病残程度 0 级, 可恢复工作或完成家务; ②显著进步: 神经功能缺损评分减少 $>45\% \sim \leq 90\%$, 病残程度 1~3 级, 部分患者生活自理; ③进步: 神经功能缺损评分减少 $>18\% \sim \leq 45\%$; ④无变化: 神经功能缺损评分减少或增加在 $\leq 18\%$ 以内; ⑤恶化: 神经功能缺损评分增加 $>18\%$ 以上; ⑥死亡。显效包括基本痊愈、显著进步, 无效包括无变化、恶化、死亡。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) 例数 / 总例数

1.2 排除标准

排除重复发表的试验、动物实验、文献综述、系统评价、结局指标不符的文献、数据不完整或无法获得全文的文献。

1.3 方法

1.3.1 检索方法 以自由词和主题词相结合的方式,系统检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台、维普资讯、PubMed、Cochrane Library、Springer Link、Web of Science 等中英文数据库,同时检索学位论文、会议论文等灰色文献,检索时间为数据库建库至 2023 年 6 月。中文检索词包括“灯盏花素”“依达拉奉”“奥扎格雷”“急性脑梗死”“脑梗”“脑卒中”“随机”,英文检索词包括“Breviscapine”

“Edaravone”“Ozagrel sodium”“Acute cerebral infarction”“Stroke”“Randomized controlled trial”。

1.3.2 文献筛选与信息提取 2 名作者独立阅读文献,筛选、提取数据并交叉核对。如有分歧,第 3 名研究人员介入讨论并协助解决。内容包括发表年份、性别、病例数、干预措施、控制措施、疗程、结局指标等。

1.3.3 质量评价 使用 RevMan 5.3 软件,依据 Cochrane 手册^[9]中的偏倚风险评估工具对纳入 RCT 的偏倚风险进行评价,包括随机分配方法、分配隐藏、受试者及研究者盲法干预、结果盲法评价、结果数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚 7 项评价条目,由 2 名研究者根据文献报告情况依次

评价为“低风险”“高风险”或“风险未知”,如遇分歧由第 3 名研究人员讨论决定。

1.3.4 统计分析 应用 Stata 17.0 软件进行基于频率学的网状 Meta 分析。二分类变量指标采用比值比(OR),计算效应值及其 95%可信区间(95% CI)。运用 Stata17.0 软件的 network 组命令进行数据处理,对结局指标绘制网络证据图,图中圆点表示干预措施,大小表示该干预措施样本量的多少。原点间的连线表示 2 种干预措施之间存在直接比较证据,连线粗细表示 2 种干预措施直接比较研究数量的多少。当证据网络存在闭合环时,需用不一致性检验评估直接与间接比较结果之间的一致程度,若无闭合环形成,即用一致性模型。绘制曲线下累积排序概率图下面积(SUCRA)对各干预措施的疗效进行排序,SUCRA 值越大表明该干预措施有效的可能性越大,从而得到结局指标的最优干预措施。绘制“比较-校正”漏斗图,判断研究间是否存在发表偏倚或小样本效应。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索文献得到文献 2 114 篇,剔除及阅读标题和摘要后初筛获得文献 134 篇,阅读全文后根据纳入与排除标准进行复筛最终纳入 29 篇^[7,10-37]。文献筛选流程图见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 29 项 RCTs,包括 2 930 例患者,其中试验组 1 470 例,对照组 1 460 例,纳入研究基本特征见表 1。

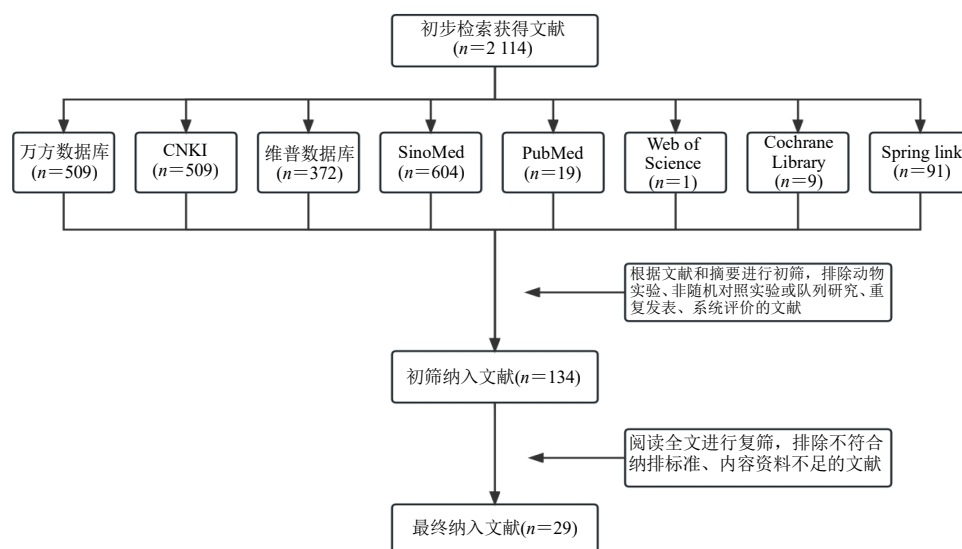


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of study selection process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included article

文献	年龄/岁		病例数/例		干预措施		疗程/d	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
田常冬 2014 ^[10]	57.8±1.0	56.9±0.9	34	34	灯盏花素+依达拉奉	灯盏花素	14	①
董继安 2013 ^[11]	46~78	46~78	42	42	灯盏花素+依达拉奉	灯盏花素	14	①②
何江民 2012 ^[12]	53~77	56~77	36	36	灯盏花素+依达拉奉	灯盏花素	14	①②
李志业 2009 ^[13]	61±12	60±11	40	38	灯盏花素+依达拉奉	复方丹参	14	①②
蒋亚斌 2009 ^[14]	61.7±14.6	60.9±14.2	48	49	灯盏花素+依达拉奉	复方丹参	14	①②
李鸿昌 2007 ^[15]	61.0±12.0	60±11	40	38	灯盏花素+依达拉奉	复方丹参	14	①②
张锐 2017 ^[16]	62.4±7.7	62.4±7.7	74	74	灯盏花素+依达拉奉	依达拉奉	14	①
吴雪贵 2019 ^[17]	56.5±1.5	56.8±1.2	120	120	灯盏花素+依达拉奉	依达拉奉	14	①
黄桂萍 2015 ^[18]	62.5±4.5	60.5±4.8	40	40	灯盏花素+依达拉奉	常规治疗	14	①②
周志恒 2013 ^[19]	64.4±9.8	65.4±10.6	26	26	灯盏花素+依达拉奉	常规治疗	14	①②
窦雪琳 2011 ^[20]	42~79	43~79	38	38	灯盏花素+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	14	①②
吴玉敏 2010 ^[21]	40~70	40~70	102	102	灯盏花素+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	14	①②
陈良 2015 ^[22]	61.5±11.4	18.3±11.5	45	45	灯盏花素+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	14	①②
吴勇 2020 ^[23]	63.1±8.3	64.7±7.7	35	35	灯盏花素+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	14	①
张瑛 2016 ^[24]	68.3±9.6	68.1±9.2	74	74	灯盏花素+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	14	①
徐铭晶 2014 ^[25]	42~71	40~70	40	40	灯盏花素+奥扎格雷钠	奥扎格雷钠	14	①
宗士刚 2011 ^[26]	59±6	58±7	60	60	灯盏花素+奥扎格雷钠	复方丹参	14	①②
刘卫华 2005 ^[27]	48~74	45~72	44	44	灯盏花素+奥扎格雷钠	复方丹参	14	①②
张宁 2014 ^[28]	43~70	41~71	43	43	灯盏花素+奥扎格雷钠	常规治疗*	14	①
郭新生 2011 ^[29]	67.2±3.1	66.7±2.9	30	30	灯盏花素+奥扎格雷钠	常规治疗*	14	①
蒋琳 2008 ^[30]	65.2±8.5	65.2±8.5	50	51	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	①②
卢烈梅 2017 ^[31]	58.74±15.82	59.15±14.93	75	75	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	①
王珂 2016 ^[32]	59.8±2.3	59.8±2.3	31	31	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	①②
王想 2004 ^[33]	62.4	64.4	64	56	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	30	①
杨秀珍 2011 ^[34]	40~69	40~69	36	36	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	①
于海晴 2018 ^[7]	51.34±9.06	52.61±9.15	36	36	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	②
俞洋 2016 ^[35]	44.12±8.31	43.91±8.27	72	72	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	15	②
张建平 2013 ^[36]	65~85	60~85	52	52	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	①
张骏 2000 ^[37]	38~74	36~76	43	43	灯盏花素+常规治疗*	常规治疗*	14	①

①-临床总有效率; ②-不良反应发生率; *常规治疗包括颅降压, 抗血小板凝集, 控制血脂、血糖, 纠正水电解质紊乱, 营养支持等对症治疗。

①-clinical total response rate; ②-incidence of adverse reactions; *indicates that conventional treatment includes symptomatic treatment such as reducing cranial pressure, anti-platelet agglutination, controlling blood lipids and blood sugar, correcting water and electrolyte disorders, and nutritional support.

2.3 文献质量评价

文献偏倚风险评价结果显示, 纳入的 29 篇文献均采用随机分组, 其中 25 篇^[10-21,24-31,33-37]研究未明确具体随机方法, 4 篇^[7,22-23,32]均采用随机数字表法, 所有研究均未提及是否存在其他偏倚来源, 但均不存在选择性报告风险与结局数据不完整的风

2.4 网状 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率

(1) 证据网络图: 27 项^[10-34,36-37]研究报道了注射用灯盏花素联合化学药治疗 ACI 的临床疗效总有

效率, 包括 8 种干预措施: 注射用灯盏花素+依达拉奉、注射用灯盏花素+奥扎格雷、注射用灯盏花素+常规治疗、依达拉奉、奥扎格雷、注射用灯盏花素、复方丹参、常规治疗。结果显示, 注射用灯盏花素+常规治疗与常规治疗对比的研究数最多, 包括 6 个 RCTs, 样本量共有 695 例。该结局指标无闭环形成, 证据网络见图 3。

(2) 网状 Meta 分析联赛表: 用一致性模型进行网状 Meta 分析, 使 8 种预措施间形成两两对比, 产生的 28 项比较中 12 项具有统计学意义。注射用灯盏花素+依达拉奉[OR=4.80, 95%CI(2.02, 11.41)]、

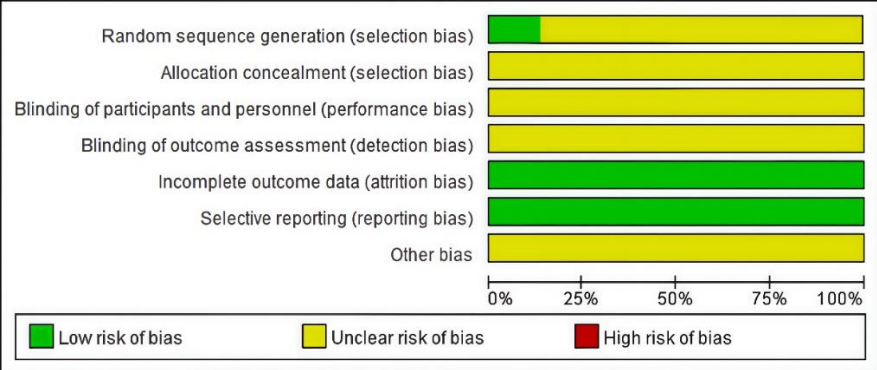


图 2 偏倚风险评价图

Fig. 2 Risk of bias graph

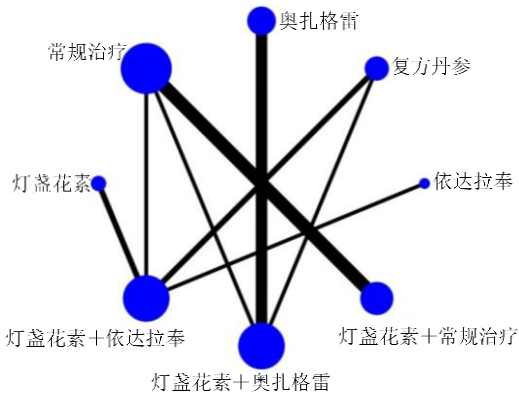


图 3 临床总有效率网络证据图

Fig. 3 Evidence network of clinical total response rate

注射用灯盏花素+奥扎格雷[OR=5.97, 95%CI(2.53, 14.08)]、注射用灯盏花素+常规治疗[OR=3.99, 95%CI(2.50, 6.38)]3种干预措施治疗ACI的总有效率较常规治疗高;注射用灯盏花素+依达拉奉[OR=

4.76, 95%CI(2.56, 8.86)]、注射用灯盏花素+奥扎格雷[OR=5.92, 95%CI(2.77, 12.67)]、注射用灯盏花素+常规治疗[OR=3.96, 95%CI(1.41, 11.09)]3种干预措施治疗ACI的总有效率较复方丹参高;注射用灯盏花素+依达拉奉[OR=4.03, 95%CI(2.07, 7.82)]、注射用灯盏花素+奥扎格雷[OR=5.01, 95%CI(1.67, 15.06)]、注射用灯盏花素+常规治疗[OR=3.35, 95%CI(1.02, 10.98)]3种干预措施治疗ACI的总有效率较灯盏花素高;注射用灯盏花素+依达拉奉[OR=2.28, 95%CI(1.33, 3.93)]、注射用灯盏花素+奥扎格雷[OR=2.84, 95%CI(1.01, 7.97)]2种干预措施治疗ACI的总有效率较依达拉奉高;注射用灯盏花素+奥扎格雷[OR=2.73, 95%CI(1.73, 4.30)]治疗ACI的总有效率较奥扎格雷高。见表2。在临床总有效率方面,注射用灯盏花素+奥扎格雷成为最佳干预措施可能性最大。

表 2 临床总有效率的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of clinical total response rate

干预措施	OR (95%CI)							
	灯盏花素+依达拉奉	灯盏花素+奥扎格雷	灯盏花素+常规治疗	依达拉奉	奥扎格雷	灯盏花素	复方丹参	常规治疗
灯盏花素+依达拉奉	0							
灯盏花素+奥扎格雷	0.80 (0.33,1.93)	0						
灯盏花素+常规治疗	1.20 (0.45,3.22)	1.50 (0.56,3.97)	0					
依达拉奉	2.28 (1.33,3.93)	2.84 (1.01,7.97)	1.90 (0.62,5.84)	0				
奥扎格雷	2.19 (0.82,5.89)	2.73 (1.73,4.30)	1.82 (0.62,5.36)	0.96 (0.31,2.97)	0			
灯盏花素	4.03 (2.07,7.82)	5.01 (1.67,15.06)	3.35 (1.02,10.98)	1.76 (0.75,4.16)	1.83 (0.56,6.03)	0		
复方丹参	4.76 (2.56,8.86)	5.92 (2.77,12.67)	3.96 (1.41,11.09)	2.09 (0.91,4.76)	2.17 (0.89,5.26)	1.18 (0.48,2.94)	0	
常规治疗	4.80 (2.02,11.41)	5.97 (2.53,14.08)	3.99 (2.50,6.38)	2.10 (0.76,5.84)	2.19 (0.83,5.77)	1.19 (0.40,3.55)	1.01 (0.40,2.52)	0

(3) SUCRA: 8 种干预措施的 SUCRA 排序依次为: 注射用灯盏花素+奥扎格雷 (SUCRA=92.1%) > 注射用灯盏花素+依达拉奉 (SUCRA=84.3%) > 注射用灯盏花素+常规治疗 (SUCRA=75.3%) > 奥扎

格雷 (SUCRA=49.3%) > 依达拉奉 (SUCRA=48.9%) > 注射用灯盏花素 (SUCRA=22.1%) > 常规治疗 (SUCRA=14.1%) > 复方丹参 (SUCRA=13.8%)。见图 4。

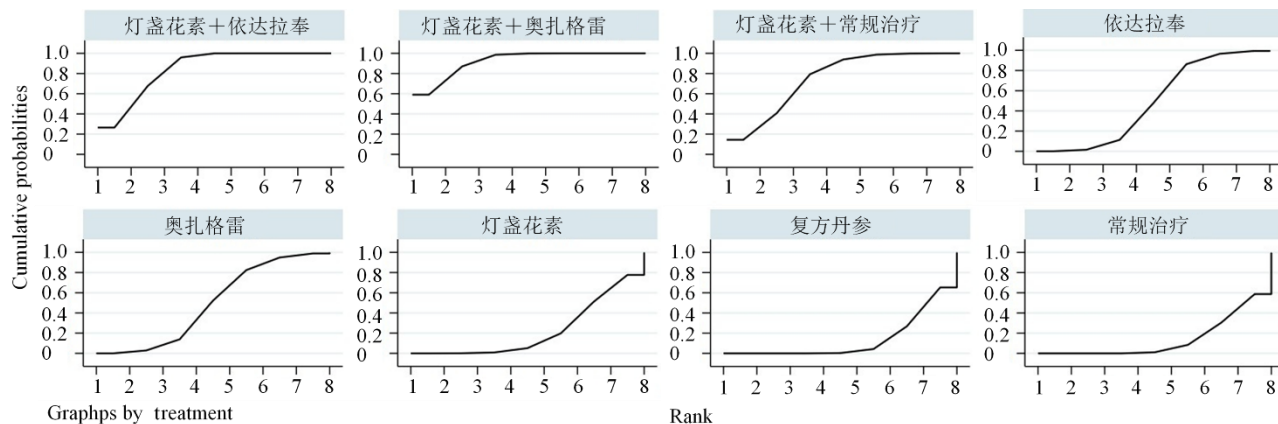


图 4 临床总有效率累积概率图
Fig. 4 SUCRA graph of clinical total response rate

2.4.2 安全性评价

(1) 证据网络图: 16 项^[7,11-15,18-22,26-27,30,32,35] 研究报道了注射用灯盏花素联合化学药治疗 ACI 的不良反应发生率, 包括 7 种干预措施: 注射用灯盏花素+依达拉奉、注射用灯盏花素+奥扎格雷、注射用灯盏花素+常规治疗、奥扎格雷、注射用灯盏花素、复方丹参、常规治疗。结果显示, 注射用灯盏花素+常规治疗与常规治疗对比的研究数最多, 包括 4 个 RCTs, 样本量共有 377 例。该结局指标无闭合环形成, 证据网络见图 5。

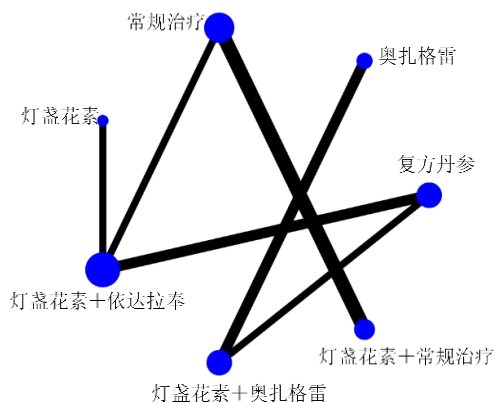


图 5 不良反应发生率网络证据图
Fig. 5 Evidence network of adverse reaction incidence

(2) 网状 Meta 分析联赛表: 用一致性模型进行网状 Meta 分析, 使 7 种干预措施间形成两两对

比。结果显示, 注射用灯盏花素分别联合 3 种不同化学药治疗 ACI 的不良反应发生率与单药相比, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 且注射用灯盏花素分别联合 3 种不同化学药的干预措施之间两两比较, 差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

(3) SUCRA: 在降低不良反应方面, 复方丹参成为最佳干预措施可能性最大。7 种干预措施的 SUCRA 排序依次为: 复方丹参 (SUCRA=65.6%) > 注射用灯盏花素+常规治疗 (SUCRA=58.3%) > 注射用灯盏花素+奥扎格雷 (SUCRA=57.4%) > 奥扎格雷 (SUCRA=56.8%) > 常规治疗 (SUCRA=41.6%) > 注射用灯盏花素 (SUCRA=39.5%) > 注射用灯盏花素+依达拉奉 (SUCRA=30.8%)。见图 6。

2.5 发表偏倚分析

使用 Stata17 软件绘制比较-校正倒漏斗图, 以每个研究效应量为横坐标, 以效应量的标准误为纵坐标分别绘制临床总有效率和不良反应发生率的比较-校正倒漏斗图, 结果见图 7、8。研究散点基本对称分布于中线两侧, 表明存在发表偏倚风险的可能性较小, 个别研究分布分散于底部, 可能与样本量较小有关。

3 讨论

ACI 发病机制十分复杂, 根据 TOAST 分型可分为心源性脑栓塞型、大动脉粥样硬化型、小动脉

表 3 不良反应发生率的网状 Meta 分析
Table 3 Network Meta-analysis of adverse reaction incidence

干预措施	OR (95%CI)						
	灯盏花素+依达拉奉	灯盏花素+奥扎格雷	灯盏花素+常规治疗	奥扎格雷	灯盏花素	复方丹参	常规治疗
灯盏花素+依达拉奉	0						
灯盏花素+奥扎格雷	2.08 (0.11,38.57)	0					
灯盏花素+常规治疗	1.79 (0.33,9.61)	0.86 (0.03,25.06)	0				
奥扎格雷	2.08 (0.05,84.23)	1.00 (0.10,9.72)	1.16 (0.02,67.71)	0			
灯盏花素	1.00 (0.06,16.27)	0.48 (0.01,27.34)	0.56 (0.02,14.51)	0.48 (0.00,49.64)	0		
复方丹参	2.08 (0.85,5.06)	1.00 (0.06,16.18)	1.16 (0.17,7.78)	1.00 (0.03,36.41)	2.08 (0.11,38.85)	0	
常规治疗	1.30 (0.30,5.57)	0.63 (0.02,16.36)	0.73 (0.31,1.68)	0.63 (0.01,33.42)	1.30 (0.06,30.21)	0.63 (0.11,3.44)	0

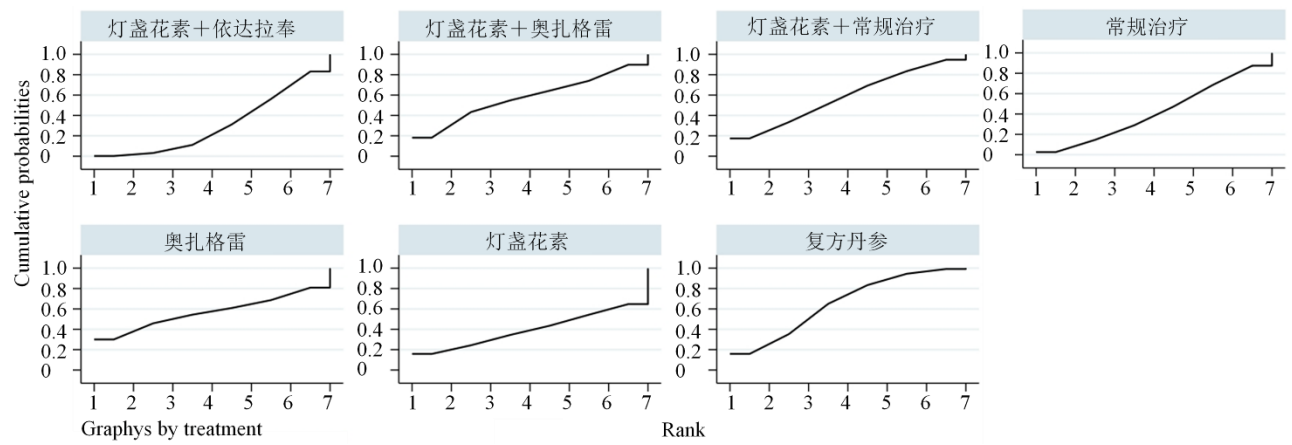


图 6 不良反应发生率累积概率图
Fig. 6 SUCRA graph of adverse reaction incidence

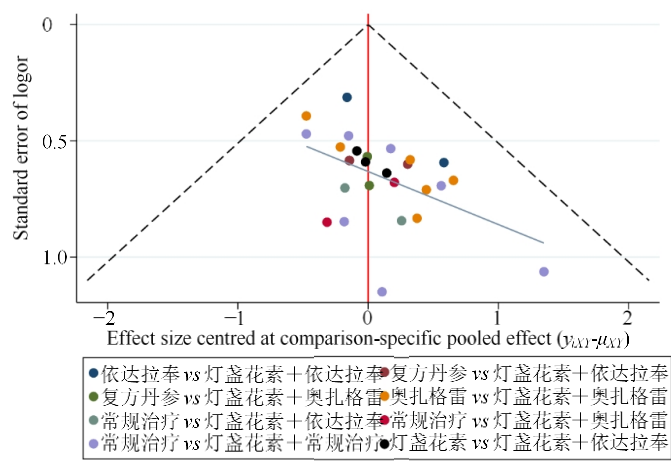


图 7 临床总有效率的比较-校正倒漏斗图
Fig. 7 Funnel plot for comparison correction of clinical total response rate

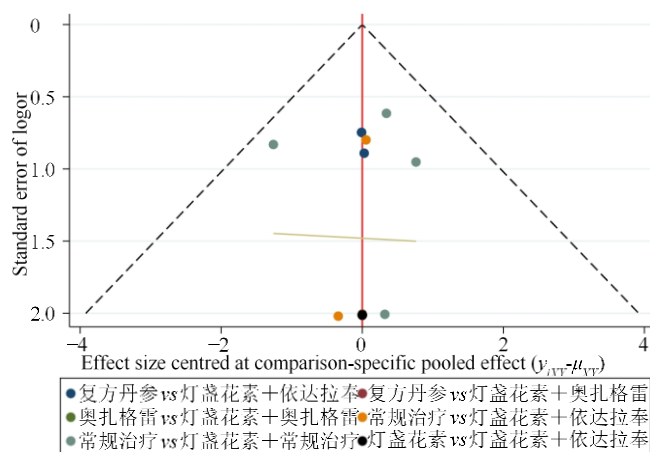


图 8 不良反应发生率的比较-校正倒漏斗图

Fig. 8 Funnel plot for comparison correction of adverse reaction incidence

闭塞型、其他原因明确的缺血性脑卒中与原因不明的缺血性脑卒中，最常见的病理基础是在动脉粥样硬化的基础上发生局部脑组织缺血坏死，动脉硬化斑块处聚集大量血小板，形成血栓，进而阻塞细小脑血管，使局部脑组织血管血液循环障碍，供血不足，出现无氧代谢，脑组织神经系统受到不可逆损伤，脑组织神经元细胞凋亡^[38]。当前临床以抗凝、溶栓及脑细胞代谢激活剂等西医治疗为主，虽然能改善近期治疗效果，但是远期疗效不理想^[39]。

祖国医学认为 ACI 属“中风”范畴，其基本病机为阴阳失调、气血逆乱，病理因素有风、火、痰、气、瘀等，病位主要在脑，和五脏六腑关系密切。治疗应以祛风化痰、通络活血为主^[40-41]。注射用灯盏花素广泛应用于心脑血管疾病，具有祛风除湿、活络止痛之功效。现代药理学研究表明，灯盏花素通过抑制单胺氧化酶、减少氧化应激、调节炎症反应和干预病毒复制等多种机制，起到抗抑郁、神经保护、抗炎、抗病毒和抗氧化的作用^[42-43]。

本研究通过直接比较与间接比较相结合的方式，采用网状 Meta 分析的方法，比较研究了注射用灯盏花素联合临床常用化学药依达拉奉、奥扎格雷及常规治疗对比单药用于 ACI 的疗效和安全性。本研究共纳入 29 个 RCTs，共计 2 930 例患者。网状 Meta 分析结果显示：（1）在临床总有效率方面，相对于单独使用化学药治疗，注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合的干预措施可显著提高治疗 ACI 的总有效率；但注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合的干预措施之间两两比较差异无统计学意义。结果提示，注射用灯盏花素联合化学药

可提高 ACI 临床总有效率，具有恢复脑供血、增加脑血流的功效。（2）在不良反应发生率方面，相对于单独使用化学药治疗，注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合治疗 ACI 的不良反应发生率差异均无统计学意义，且注射用灯盏花素与 3 种不同化学药分别联合的措施之间两两比较差异亦无统计学意义。结果提示，注射用灯盏花素联合化学药治疗 ACI 不会增加不良反应发生的风险，安全性较高。

本研究存在一定的局限性：①不同研究中常规治疗略有不同，未进行明确区分，笼统归为常规治疗组；②纳入文献质量偏低，部分研究未提及具体的分配隐藏、盲法与随访情况，存在一定的偏倚风险；③干预措施之间无闭合环，缺乏混合比较的结果；④漏斗图提示可能存在一定的小样本效应；⑤不同研究中未明确 ACI 的证型、严重程度，可能会产生一定的偏倚。因此，未来可开展更多高质量、多中心、大样本的随机对照试验对本研究结果加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组，王陇德.《中国脑卒中防治报告 2021》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-792.
China Stroke Prevention Report compilation group, Wang L D. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2021 [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2023, 20(11): 783-792.
- [2] Ajoalabady A, Wang S Y, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. Pharmacol Ther,

- 2021, 225: 107848.
- [3] 王振斋, 苏庆杰, 梁尊孝, 等. 温阳涤痰消瘀汤联合穴位针刺对急性缺血性脑卒中阳虚痰瘀阻络证患者血流变学及血浆 GMP-140 水平的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(6): 145-148.
- Wang Z Z, Su Q J, Liang Z X, et al. Effect of Wenyang Ditan Xiaoyu Decoction combined with acupoint acupuncture on hemorheology and plasma GMP-140 level for patients with acute cerebral infarction with Yang-deficiency phlegm stagnation obstruction syndrome [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2021, 39(6): 145-148.
- [4] 陈颖, 刘秋, 吉春燕, 等. 基于抗氧化活性研究淫羊藿黄酮类化合物对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 8046-8055.
- Chen Y, Liu Q, Ji C Y, et al. Protective effect of flavonoids extract from *Epimedium Flos* on cerebral ischemia-reperfusion injury based on antioxidant activity [J]. Chin Herb Tradit Drugs, 2024, 55(23): 8046-8055.
- [5] 中华中医药学会脑病分会, 广东省中医药学会脑病专业委员会, 广东省中西医结合学会卒中专业委员会. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019) [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 901-912.
- Chinese Association of Chinese Medicine Encephalopathy Branch, Guangdong Association of Chinese Medicine Encephalopathy Professional Committee, Guangdong Association of Integrated Chinese and Western Medicine Stroke Professional Committee. Evidence-based practice guideline on integrative medicine for stroke 2019 [J]. Chin J Evid Based Med, 2020, 20(8): 901-912.
- [6] 黄雄, 崔晓艳, 冯剑伟. 曲克芦丁联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(8): 89-91.
- Huang X, Cui X Y, Feng J W. Observation of efficacy of troxerutin combined with breviscapine injection in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2021, 15(8): 89-91.
- [7] 于海晴. 灯盏花素治疗急性脑梗死对超敏 C 反应蛋白的影响及疗效机制 [J]. 中国处方药, 2018, 16(5): 70-71.
- Yu H Q. Effect and therapeutic mechanism of breviscapine on hypersensitive C-reactive protein in the treatment of acute cerebral infarction [J]. J Chin Prescription Drug, 2018, 16(5): 70-71.
- [8] 中国神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, (6): 60-61.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurosurgery. Diagnosis of cerebrovascular diseases [J]. Chin J Neurol, 1996, (6): 60-61.
- [9] Higgins J, Thomax J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 6.1(updated september 2020)[EB/OL]. (2020-11-01) [2022-05-11]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [10] 田常冬. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 68 例 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(7): 161-162.
- Tian C D. Edaravone combined with breviscapine in the treatment of 68 patients with acute cerebral infarction [J]. Guide China Med, 2014, 12(7): 161-162.
- [11] 董继安. 灯盏花素注射液与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(33): 492-493.
- Dong J A. Clinical observation of breviscapine injection combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Guide China Med, 2013, 11(33): 492-493.
- [12] 何江民, 高珊. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 36 例 [J]. 陕西中医, 2012, 33(2): 159-161.
- He J M, Gao S. Edaravone combined with breviscapine in the treatment of 36 cases of acute cerebral infarction [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2012, 33(2): 159-161.
- [13] 李志业, 张军. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 40 例 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(5): 47-48.
- Li Z Y, Zhang J. Edaravone combined with breviscapine in the treatment of 40 cases of acute cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2009, 12(5): 47-48.
- [14] 蒋亚斌, 黄立安, 王彤歌, 等. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(7): 808-811.
- Jiang Y B, Huang L A, WANG T G, et al. Clinical observation on combining edaravone with breviscapine in treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2009, 14(7): 808-811.
- [15] 李鸿昌, 杨恩中. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死 40 例 [J]. 中原医刊, 2007, 34(20): 89-90.
- Li H C, Yang E Z. Edaravone combined with breviscapine in the treatment of 40 patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Pract Med, 2007, 34(20): 89-90.
- [16] 张锐, 宋郁喜, 黄荣. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15-18.
- Zhang R, Song Y X, Huang R. Clinical effect of edaravone and Breviscapine Injection and its influence on neurologic impairment and life quality of patients with ischemic stroke [J]. J Clin Med Pract, 2017, 21(3): 15-18.
- [17] 吴雪贵. 观察灯盏花素联合依达拉奉治疗脑梗塞急性

- 期的疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(1): 155.
- Wu X G. To observe the curative effect of breviscapine combined with edaravone on acute cerebral infarction [J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(1): 155.
- [18] 黄桂萍. 依达拉奉联合灯盏花素治疗急性脑梗死临床疗效分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 188-190.
- Huang G P. In accordance with edaravone in combination lamps, the treatment of acute cerebral infarction clinical curative effect analysis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2015, 17(7): 188-190.
- [19] 周志恒. 灯盏花素联合依达拉奉治疗脑梗塞急性期疗效观察 [J]. 光明中医, 2013, 28(12): 2608-2609.
- Zhou Z H. Curative effect of breviscapine combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Guangming Chin Med, 2013, 28(12): 2608-2609.
- [20] 窦雪琳, 邢红霞, 乔燕燕, 等. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中国中医药资讯, 2011, 3(10): 49-50.
- Dou X L, Xing H X, Qiao Y Y, et al. Clinical effect of sodium ozagrel combined with breviscapine in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Tradit Chin Med Bulletin, 2011, 3(10): 49-50.
- [21] 吴玉敏, 赵浩, 丁文涛, 等. 灯盏花素与奥扎格雷联合应用治疗急性脑梗死 88 例 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(22): 150-151.
- Wu Y M, Zhao H, Ding W T, et al. Combination of breviscapine and ozagrel in the treatment of 88 cases of acute cerebral infarction [J]. Chin Pract Med, 2010, 5(22): 150-151.
- [22] 陈良. 灯盏花素联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(6): 91-92.
- Chen L. Effect of breviscapine combined with sodium ozagrel on the treatment of acute cerebral infarction and its effect on hemorheology [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2015, 8(6): 91-92.
- [23] 吴勇, 徐於彬. 灯盏花素注射液联合奥扎格雷钠治疗腔隙性脑梗死患者的疗效观察 [J]. 吉林医学, 2020, 41(9): 2171-2173.
- Wu Y, Xu Y B. Effect of breviscapine injection combined with sodium ozagrel on lacunar cerebral infarction [J]. Jilin Med J, 2020, 41(9): 2171-2173.
- [24] 张瑛. 灯盏花素联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 医药前沿, 2016(4): 180-181.
- Zhang Y. Effect of breviscapine combined with sodium ozagrel on acute cerebral infarction [J]. J Front Med, 2016(4): 180-181.
- [25] 徐铭晶. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床分析 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(4): 135-136.
- Xu M J. Clinical analysis of sodium ozagrel combined with breviscapine in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin Med for Disability and Disability, 2014, 22(4): 135-136.
- [26] 宗士刚, 段静虹. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 疑难病杂志, 2011, 10(1): 38-39.
- Zong S G, Duan J H. Clinical observation of ozagrel sodium combined with breviscapine in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2011, 10(1): 38-39.
- [27] 刘卫华. 灯盏花素与奥扎格雷钠联合治疗急性脑梗死 102 例疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2005, 13(6): 342-343.
- Liu W H. Curative effect of breviscapine combined with sodium ozagrel on acute cerebral infarction in 102 patients [J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis, 2005, 13(6): 342-343.
- [28] 张宁. 注射用灯盏花素联合奥扎格雷钠治疗脑梗死疗效分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(7): 83-84.
- Zhang N. Effect of breviscapine for injection combined with sodium ozagrel in treatment of cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2014, 17(7): 83-84.
- [29] 郭新生. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(24): 91, 97.
- Guo X S. Clinical observation of ozagrel sodium combined with breviscapine in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin Med Pharm, 2011, 1(24): 91, 97.
- [30] 蒋琳, 牛国忠. 灯盏花素治疗脑梗死疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(1): 34-35.
- Jiang L, Niu G Z. Therapeutic effect of breviscapine on cerebral infarction [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2008, 17(1): 34-35.
- [31] 卢烈梅, 刘政委, 刘志标, 等. 灯盏花素治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(17): 2192-2195.
- Lu L M, Liu Z W, Liu Z B, et al. Clinical effect of breviscapine on acute cerebral infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2017, 15(17): 2192-2195.
- [32] 王珂. 灯盏花素治疗急性脑梗死对超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国处方药, 2016, 14(4): 117-117, 118.
- Wang K. Effect of breviscapine on hypersensitive C-reactive protein in patients with acute cerebral infarction [J]. J China Prescr Drug, 2016, 14(4): 117-117, 118.

- [33] 王想. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 64 例疗效观察 [J]. 河南实用神经疾病杂志, 2004, 7(4): 54.
Wang X. Observation on therapeutic effect of Breviscapine Injection on 64 cases of acute cerebral infarction [J]. Henan J Pract Nerv Dis, 2004, 7(4): 54.
- [34] 杨秀珍. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗塞 36 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(3): 15-16.
Yang X Z. Therapeutic effect of Breviscapine Injection on 36 cases of acute cerebral infarction [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2011, 32(3): 15-16.
- [35] 俞洋, 冯丽伟, 施荣, 等. 灯盏花素辅助治疗对急性脑梗死患者的疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5917-5920.
Yu Y, Feng L W, Shi R, et al. Effects of breviscapine in patients with acute cerebral infarction [J]. Prog Mod Biomed, 2016, 16(30): 5917-5920.
- [36] 张建平. 灯盏花素注射液在老年脑梗死急性期治疗中的应用 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1059.
Zhang J P. Application of Breviscapine Injection in the treatment of acute cerebral infarction in elderly patients [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2013, 22(6): 1059.
- [37] 张骏, 于娜, 吴岳洲. 灯盏花素治疗急性脑梗死 43 例临床观察 [C]//中国中西医结合学会急救医学学会. 2000 年全国危重病急救医学学术会议论文集, 2000: 1.
Zhang J, Yu N, Wu Y Z. Clinical observation on 43 cases of acute cerebral infarction treated by Breviscapine [C]// Emergency Medicine Society of Chinese Society of Integrated Traditional and Western Medicine. Proceedings of the National Critical Care Emergency Medicine Academic Conference in 2000, 2000: 1.
- [38] 李丹. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻度脑梗死的有效性和安全性 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(11): 143-144.
Li D. Efficacy and safety of clopidogrel combined with aspirin in the treatment of acute mild cerebral infarction [J]. Guide China Med, 2019, 17(11): 143-144.
- [39] 程春红, 李鸿波, 黄炯. MRA、3D-ASL 脑灌注成像技术诊断缺血性脑血管疾病的一致性比较 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 809-811.
Cheng C H, Li H B, Huang J. Comparison of MRA and 3D-ASL cerebral perfusion imaging in diagnosis of ischemic cerebrovascular diseases [J]. Chin J Lab Diagn, 2020, 24(5): 809-811.
- [40] 樊飞燕, 陈娜, 行文娟, 等. 麝香黄芪复方治疗急性脑梗死的疗效及对血脑屏障转运蛋白、炎症因子的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(8): 1901-1904.
Fan F Y, Chen N, Xing W J, et al. Therapeutic effect of Shexiang Huangqi compound on acute cerebral infarction and its influence on blood-brain barrier transporter proteins and inflammatory factors [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(8): 1901-1904.
- [41] 鲍建飞, 戴朝富, 戴艺运. 通脑活络针刺法联合化痰通脉消痹汤治疗脑梗死急性期临床研究 [J]. 新中医, 2023, 55(22): 139-144.
Bao J F, Dai C F, Dai Y Y. Clinical study on Tongnao Huoluo acupuncture method combined with Huayu Tongmai Xiaobi Decoction for cerebral infarction in acute stage [J]. J New Chin Med, 2023, 55(22): 139-144.
- [42] 李云贵, 李天平, 邹柳. 灯盏花素 TPGS 聚合物胶束在大鼠体内药动力学及药效学评价 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(2): 12-16.
Li Y G, Li T P, Zou L. The evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of breviscapine-loaded TPGS polymeric micelles in rats [J]. Mod Med J China, 2018, 20(2): 12-16.
- [43] 王彦丽. 灯盏花素注射液治疗脑梗死患者的效果及对血脂水平的影响研究 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(5): 102-103.
Wang Y L. Effect of Breviscapine Injection on cerebral infarction and its effect on blood lipid level [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2018, 12(5): 102-103.

[责任编辑 齐静雯]