

## 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

李婷婷<sup>1</sup>, 孙千惠<sup>2</sup>, 王博远<sup>2</sup>, 刘伟地<sup>1</sup>, 王思锦<sup>1</sup>, 李明轩<sup>1</sup>, 高颖<sup>1\*</sup>

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 北京中医药大学, 北京 100029

**摘要:** 目的 系统评价脉血康胶囊治疗急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 的临床疗效和安全性, 以期为 ACI 的临床治疗提供参考。方法 计算机检索国内外 7 大数据库, 收集脉血康胶囊治疗 ACI 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具进行方法学质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件对临床有效率、神经功能评分、血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 及不良反应等结局指标进行 Meta 分析, 运用 GRADE (grading of recommendations, assessment, development and evaluation) 系统对关键结局指标的证据质量和推荐等级进行分级。结果 纳入文献 19 篇, Meta 分析结果显示: (1) 脉血康胶囊+西医常规治疗提高临床总有效率 [RR<sub>NIHSS</sub> = 1.17, 95% CI (1.07, 1.28), *P* = 0.000 8; RR<sub>NDS</sub> = 1.24, 95% CI (1.14, 1.34), *P* < 0.000 01; RR<sub>临床症状</sub> = 1.55, 95% CI (1.20, 2.00), *P* = 0.000 7]、改善神经功能 [MD<sub>重度卒中</sub> = -6.24, 95% CI (-6.86, -5.62), *P* < 0.000 01; MD<sub>中度卒中</sub> = -1.97, 95% CI (-2.91, -1.03), *P* < 0.000 1; MD<sub>NDS</sub> = -5.11, 95% CI (-7.36, -2.85), *P* < 0.000 01]、降低 FIB [MD = -0.86, 95% CI (-1.13, -0.59), *P* < 0.000 01] 均优于单独西医常规治疗, 两组不良反应发生率 [RR = 0.58, 95% CI (0.29, 1.18), *P* = 0.13] 差异无统计学意义。(2) 脉血康胶囊+动脉溶栓术+西医常规治疗以临床神经功能缺损程度评分标准 (clinical nerve deficiency scale, NDS) 为疗效评定标准的临床总有效率 [RR<sub>NDS</sub> = 1.30, 95% CI (1.14, 1.47), *P* < 0.000 1]、改善神经功能评分优于动脉溶栓术+西医常规治疗, 且差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 两组比较在以美国国立卫生研究院卒中量表 (national institutes of health stroke scale, NIHSS) 为疗效评定标准的临床总有效率 [RR<sub>NIHSS</sub> = 1.15, 95% CI (0.97, 1.37), *P* = 0.11]、降低 FIB [MD = -0.16, 95% CI (-0.33, -0.00), *P* = 0.05]、不良反应发生率 (*P* = 0.50) 方面差异无统计学意义。(3) 脉血康胶囊+重组人组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓+西医常规治疗降低 FIB、改善神经功能缺损优于 rt-PA 静脉溶栓+西医常规治疗, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。结论 脉血康胶囊联合西医常规治疗可改善 ACI 的临床总有效率、神经功能, 降低 FIB, 且不良反应发生率较低; 脉血康胶囊+动脉溶栓术+西医常规治疗可改善以 NDS 为疗效评定标准的临床总有效率和神经功能; 脉血康胶囊+rt-PA 静脉溶栓+西医常规治疗可改善 ACI 的神经功能并降低 FIB, 但考虑到纳入研究的文献质量有限, 证据等级较低, 有待更多设计严谨、高质量、大样本的研究进一步验证。

**关键词:** 脉血康胶囊; 急性脑梗死; 系统评价; GRADE 评价; 不良反应

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)02-0483-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.022

## Efficacy and safety of Maixuekang Capsule in treatment of acute ischemic stroke: A systematic evaluation and GRADE profile

LI Ting-ting<sup>1</sup>, SUN Qian-hui<sup>2</sup>, WANG Bo-yuan<sup>2</sup>, LIU Wei-di<sup>1</sup>, WANG Si-jin<sup>1</sup>, LI Ming-xuan<sup>1</sup>, GAO Ying<sup>1</sup>

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

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of Maixuekang Capsule (脉血康胶囊) in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Randomized controlled trials (RCT) were retrieved from seven databases. The methodological quality of the included studies was evaluated by using the Cochrane 5.1.0 bias tool. Meta-analysis was performed to analyze the result

收稿日期: 2020-07-29

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1705001)

作者简介: 李婷婷 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中医治疗神经系统疾病。E-mail: 2388829617@qq.com Tel: 18813097539

\*通信作者: 高颖 (1963—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医治疗神经系统疾病。E-mail: gaoying973@126.com Tel: 13366275973

indexes of clinical effective rate, neurological function score, fibrinogen (FIB), and adverse drug reaction using RevMan5.3 software. The evidence quality was evaluated according to the GRADE profile. **Results** A total of 19 articles were included. The results of Meta analysis showed that MXK + western medicine treatment (WMT) could significantly improve the clinical efficacy [RR<sub>NIHSS</sub> = 1.17, 95% CI [1.07, 1.28],  $P = 0.000\ 8$ ; RR<sub>NDS</sub> = 1.24, 95% CI [1.14, 1.34],  $P < 0.000\ 01$ ; RR<sub>clinical symptoms</sub> = 1.55, 95% CI [1.20, 2.00],  $P = 0.000\ 7$ ], neurological function [MD<sub>severe stroke</sub> = -6.24, 95% CI [-6.86, -5.62],  $P < 0.000\ 01$ ; MD<sub>moderate stroke</sub> = -1.97, 95% CI [-2.91, -1.03],  $P < 0.000\ 1$ ; MD<sub>NDS</sub> = -5.11, 95% CI [-7.36, -2.85],  $P < 0.000\ 01$ ], and decrease plasma fibrinogen content [MD = -0.86, 95% CI [-1.13, -0.59],  $P < 0.000\ 01$ ]. In terms of adverse reaction rate, there was no statistic difference between the combination of MXK + WMT and WMT [RR = 0.58, 95% CI [0.29, 1.18],  $P = 0.13$ ]. MXK + arterial thrombolysis + WMT could improve the clinical efficacy evaluated by clinical nerve deficiency scale (NDS) [RR<sub>NDS</sub> = 1.30, 95% CI [1.14, 1.47],  $P < 0.000\ 1$ ] and neurological function. In terms of improving the clinical efficacy evaluated by NIHSS and decreasing the plasma fibrinogen content and adverse reaction rate, there was no statistic difference between the combination of MXK + arterial thrombolysis + WMT and arterial thrombolysis + WMT [MD = -0.16, 95% CI [-0.33, -0.00],  $P = 0.05$ ; RR<sub>NIHSS</sub> = 1.15, 95% CI [0.97, 1.37],  $P = 0.11$ ]. MXK + rt-PA + WMT could improve neurological function and decrease plasma fibrinogen content with a statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In treating ACI, MXK + WMT could improve the clinical efficiency, neurological function, plasma fibrinogen content decrease, and the adverse reaction rate was low. MXK + arterial thrombolysis + WMT could improve the clinical efficiency evaluated by NDS and neurological function. MXK + rt-PA + WMT could improve the neurological function and plasma fibrinogen content decrease. However, considering the limited quality of the literature included and low level of evidence in the study, more well-designed, high-quality and large-sample research are still needed to increase the level of evidence.

**Key words:** Maixuekang Capsule; acute cerebral infarction; Meta analysis; grading of recommendations assessment, development, and evaluation; adverse reaction

脑梗死 (cerebral infarction, CI) 又称为缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>, 作为脑卒中最主要类型, 具有高发病率、高致残率、高复发率、高致死率等特点<sup>[2]</sup>, 若救治不及时则严重影响神经功能<sup>[3]</sup>。病程在 2 周之内的脑梗死为急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI), 然而目前可用的并已经过临床验证的 ACI 的治疗方法为急性溶栓疗法, 然而急性溶栓疗法的实用性受到了其时间窗窄 (症状开始小于 4.5 h)、适应症严格、出血转化风险高等因素的限制。这些因素导致即便能够获得急性溶栓治疗地区的 ACI 患者接受此疗法的数量限制在 5% 以下<sup>[4]</sup>。因此, 对于 ACI 新疗法的需求仍然十分迫切。

ACI 属于中医学“中风”的范畴, 主要的病理变化为血脉瘀阻、脑络不通, 故及时活血化瘀改善脑血液循环障碍和脑组织缺血缺氧对于进一步促进脑功能的恢复尤为重要。中药因其具有不受时间窗的限制和用药人群广泛的优势从而作为中国治疗 ACI 患者的补充和替代疗法。脉血康胶囊是一种以水蛭为单一组分的中成药, 其主要成分水蛭素为由 65 个氨基酸组成的多肽物质, 可通过抑制血小板黏附、抗血小板聚集阻止血栓形成, 因其具有较强的纤溶活性和抗凝血活性而降低血液黏滞度, 降低脑组织氧耗, 并通过增加缺血半暗带的血流供应, 从而缩小缺血坏死灶的范围<sup>[5]</sup>。尽管目前存在

大量关于脉血康胶囊治疗 ACI 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 然而目前尚无评估脉血康胶囊治疗 ACI 的有效性和安全性的系统评价, 因此本研究旨在客观评价脉血康胶囊治疗 ACI 的临床疗效和安全性, 以期在脉血康胶囊在 ACI 的临床应用中提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与检索策略

系统检索国内的中文期刊全文数据库 (知网)、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库及国外的 PubMed、Cochrane Library 及 Embase 数据库, 检索所有关于脉血康胶囊治疗 ACI 的 RCT, 检索时间从建库至 2020 年 6 月, 根据不同数据库的检索策略, 分别采用题名、关键词、摘要、主题词与自由词结合等方式进行检索, 以知网为例, 检索策略为 SU = (中风 + 卒中 + 脑梗 + 脑梗死 + 脑栓塞 + 脑血栓 + 腔梗 + 腔隙性脑梗 + 脑血管病 + 脑缺血) AND SU = (脉血康胶囊 + 脉血康), 英文检索词主要为 “Maixuekang” “Maixuekang capsule” “randomized controlled trial” “ischemic stroke” “acute cerebral infarction” 等。对于不能获取的文献通过北京中医药大学图书馆手工检索获得, 检索目标限定为脉血康胶囊治疗 ACI 的 RCT。

## 1.2 纳入标准

研究类型为临床上涉及脉血康胶囊治疗 ACI 的 RCT。纳入标准应当符合 PICOS (participation、intervention、control、outcome、setting) 原则, 限定如下: (1) P: 研究对象为被明确诊断为 ACI 的患者, 经核磁共振检查 (magnetic resonance imaging, MRI) 或者头颅电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 诊断为 ACI 的患者, 且不合并其他严重的器质性疾病及并发症。(2) I: 试验组为在对照组治疗的基础上加用脉血康胶囊, 若 2 组受试者同时接受一般辅助疗法, 则辅助疗法应完全一致。(3) C: 对照组采用脑梗死急性期西医常规治疗药物。(4) O: 主要结局指标包括临床总有效率、神经功能评分, 包括美国国立卫生研究院卒中量表 (national institutes of health stroke scale, NIHSS)、全国第 4 届脑血管病学术会议上通过的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (clinical nerve deficiency scale, NDS); 欧洲卒中量表 (european stroke score, ESS)。次要结局指标包括: 血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、不良反应发生情况。在临床疗效判定标准一致的情况下, 总有效率 = (痊愈例数 + 显效/显著进步例数 + 有效/进步/好转例数) / 总例数。(5) S: 患者来自门诊或病房均可, 医院级别不限。

## 1.3 排除标准

(1) 文献中存在重复性发表的内容; (2) 临床病例报告、动物实验、综述性论文、评论或会议论文; (3) 相应的诊断标准及疗效判定标准不明确的研究; (4) 数据不完整或错误, 无法进行数据合并的文献。

## 1.4 资料提取与质量评价

选取 2 位评价人员, 对文献进行阅读, 包括文献题目和摘要, 根据文献纳入和排除标准对可能符合标准的论文展开全文阅读, 最终判定是否纳入, 对于筛查过程中产生分歧和不确定内容交由第 3 位评价者进行最终决断, 同时应用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险工具进行实现文献方法学质量评估<sup>[6]</sup>, 主要包括: 随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结局数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源, 在将其内容进行确定无误后实现风险判断。文献信息内容的获取主要包括: 一般资料、研究干预措施的具体内容、疗程时间、结局指标。

## 1.5 统计学处理

纳入文献的临床总有效率、神经功能缺损程度评

分、FIB、不良反应发生率作为本研究的分析数据来源。运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 二分类数据采用相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 可信区间 (credibility interval, CI) 作为效应量; 连续型数据采用均数差 (mean difference, MD) 及其 95% CI 作为效应量。采用  $\text{Chi}^2$  检验对纳入文献间的异质性进行评估, 若  $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$ , 则说明各研究间同质性良好, 则选用固定效应模型进行分析; 若  $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$ , 则说明各研究结果存在统计学异质性, 则选用随机效应模型进行合并分析; 研究数  $\geq 10$  的结局指标以倒漏斗图对称程度表示发表偏倚。

## 1.6 证据质量及推荐等级

基于 Meta 分析的结果, 采用 GRADE (grading of recommendations, assessment, development and evaluation) 系统对每个结局指标进行证据质量的评价, 证据等级分为极低、低、中、高 4 个级别<sup>[7]</sup>, 并结合临床最终形成推荐意见。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

初步检索出相关文献 340 篇, 将文献导入 NoteExpress 文献管理软件查重, 排除重复文献 222 篇, 阅读标题、摘要初筛排除不相关文献 79 篇, 下载全文后进一步根据纳入排除标准阅读全文后排除 20 篇, 最终纳入文献 19 篇<sup>[8-26]</sup>, 均为中文文献, 文献筛选流程图见图 1。

### 2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

19 篇文献共涉及样本量 2228 例, 其中试验组 1131 例, 对照组 1097 例。干预措施将抗血小板聚集、抗凝、调血脂治疗, 给予高血压和糖尿病患者降压和降糖治疗, 减轻脑水肿治疗, 神经保护剂治疗等作为西医常规治疗。15 项研究<sup>[8-22]</sup>干预措施为脉血康胶囊 + 西医常规治疗对比西医常规治疗, 1 项研究<sup>[23]</sup>干预措施为脉血康胶囊 + 重组人组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓 + 常规治疗对比 rt-PA 静脉溶栓 + 常规治疗, 3 项研究<sup>[24-26]</sup>干预措施为脉血康胶囊 + 动脉溶栓术 + 常规治疗对比动脉溶栓术 + 常规治疗。18 项研究仅用文字描述试验组与对照组基线资料具有可比性, 组间差异不具统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其中涉及到的基线资料主要包括性别、年龄、基础疾病、梗死部位、病情轻重 (神经功能缺损评分) 等。剩余 1 项研究未提供基线资料的相关信息, 无法判断两组基线是否均衡。纳入研究基本特征见表 1。对纳入文献进行风险评估 (表 2)。

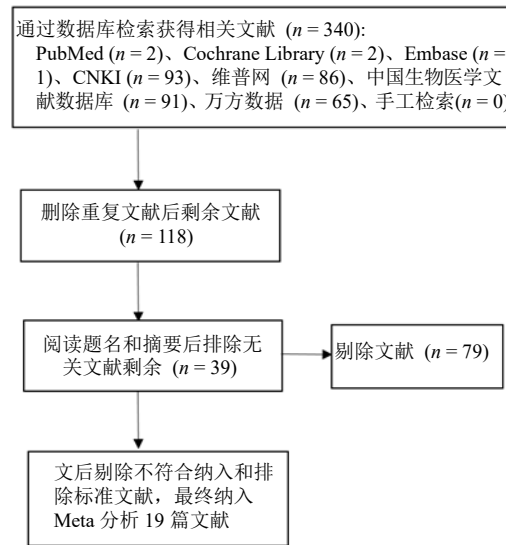


图 1 纳入文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of included literature

表 1 脉血康胶囊治疗 ACI 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included study of Maixuekang Capsule in treatment of ACI

纳入研究	样本量 (T/C)	例数 (男/女)		年龄/岁		基线	干预措施		疗程/d	结局指标
		T	C	T	C		T	C		
张东伟等 <sup>[8]</sup>	37/37	20/17	22/15	62.59±8.07	62.62±8.11	均衡	MXK+WMT	WMT	180	1、2、5、6
李振东等 <sup>[9]</sup>	54/54	30/24	32/22	38~81	35~79	均衡	MXK+WMT	WMT	14	1、3
王朝斌等 <sup>[10]</sup>	67/67	37/30	36/31	56.91±8.01	56.79±7.91	均衡	MXK+WMT	WMT	14	1、2、5、6
吴珍霞等 <sup>[11]</sup>	55/55					均衡	MXK+WMT	WMT	28	2、5
张素爱 <sup>[12]</sup>	44/44					均衡	MXK+WMT	WMT	14	1
陈奎等 <sup>[13]</sup>	100/80					均衡	MXK+WMT	WMT	28	1
何萍等 <sup>[14]</sup>	31/32						MXK+WMT	WMT	90	2
张晖等 <sup>[15]</sup>	66/68	39/27	40/28	65.50±9.57	63.19±8.50	均衡	MXK+WMT	WMT	28	5
刘绪宏等 <sup>[16]</sup>	50/50	32/18	33/17	63.50±9.20	61.40±12.08	均衡	MXK+WMT	WMT	21	3
朱在卿等 <sup>[17]</sup>	120/120					均衡	MXK+WMT	WMT	90	3
倪朝雯 <sup>[18]</sup>	40/40	28/12	25/15	50~75	50~75	均衡	MXK+WMT	WMT	180	2
张娜等 <sup>[19]</sup>	45/45	24/21	23/22	64.20±4.05	65.39±4.03	均衡	MXK+WMT	WMT	21	1、2
阮海娃等 <sup>[20]</sup>	112/98	63/49	58/40	50~78	51~82	均衡	MXK+WMT	WMT	28	1、3、5
邱宇等 <sup>[21]</sup>	50/50	31/19	30/20	68.39±2.19	69.17±2.87	均衡	MXK+WMT	WMT	14	1、2、3
杨金兰 <sup>[22]</sup>	41/41	24/17	25/16	64.1±5.9	63.7±6.4	均衡	MXK+WMT	WMT	28	1、5
于云霞等 <sup>[23]</sup>	46/46	25/21	24/22	60.11±11.23	60.37±10.84	均衡	MXK+WMT+ rt-PA	WMT+ rt-PA	21	2、5
桂树华等 <sup>[24]</sup>	61/58	33/28	31/27	60.31±3.57	61.98±4.06	均衡	MXK+WMT+ 动脉溶栓术	WMT+动 脉溶栓术	90	1、5
俞迪红等 <sup>[25]</sup>	62/62	41/21	37/25	62.53±4.44	63.58±5.02	均衡	MXK+WMT+ 动脉溶栓术	WMT+动 脉溶栓术	90	1、3、5
赵均峰等 <sup>[26]</sup>	50/50					均衡	MXK+WMT+ 动脉溶栓术	WMT+动 脉溶栓术	90	1、2、5、6

ACI-急性脑梗死 T-试验组 C-对照组 MXK-脉血康胶囊 rt-PA-阿替普酶 WMT-西医常规治疗 结局指标: 1-临床总有效率 2-美国国立卫生研究院卒中量表 3-临床神经功能缺损程度评分标准 4-欧洲卒中量表 5-血浆纤维蛋白原 6-不良反应

ACI-acute cerebral infarction T-treatment group C-control group MXK-Maixuekang Capsule rt-PA-alteplase WMT-western medicine treatment outcome indicator: 1-total clinical efficiency 2-NIHSS 3-NDS 4-ESS 5-FIB 6-adverse reaction

表 2 脉血康胶囊治疗 ACI 纳入研究方法学质量

Table 2 Methodology quality of included study of Maixuekang Capsule in treatment of ACI

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
张东伟等 <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
李振东等 <sup>[9]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
王朝斌等 <sup>[10]</sup>	抽签法	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
吴珍霞等 <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
张素爱 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈奎等 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
何萍等 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
张晖等 <sup>[15]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
刘绪宏等 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
朱在卿等 <sup>[17]</sup>	计算机随机法	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
倪朝雯 <sup>[18]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
张娜等 <sup>[19]</sup>	抽签法	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
阮海娃等 <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
邱宇等 <sup>[21]</sup>	随机信封法	信封法	不清楚	低风险	低风险	低风险
杨金兰 <sup>[22]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
于云霞等 <sup>[23]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
桂树华等 <sup>[24]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
俞迪红等 <sup>[25]</sup>	根据干预措施	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
赵均峰等 <sup>[26]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

在选择偏倚方面，有 6 项研究<sup>[10,17,19,21,23-24]</sup>描述了具体的随机方法，1 项研究<sup>[25]</sup>根据干预措施的不同进行分组，其余研究均未报告随机方案具体产生方法，1 项研究<sup>[21]</sup>报告分配方案的隐藏，其余研究分配方案的隐藏和盲法的实施情况不清楚，19 项研究均未报告样本脱落情况，未发现研究选择性报告结局，本研究文献方法学质量评估各项占比和文献方法学质量评估示意图见图 2、3。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 临床总有效率** 纳入的文献有 11 篇<sup>[8-10,12-13,19-21,24-26]</sup>报道了临床总有效率，按照不同的干预措施分为 2 类。

干预措施分别为脉血康胶囊 + 常规治疗和常规治疗，共纳入 8 项研究<sup>[8-10,12-13,19-21]</sup>，其中 3 项研究<sup>[8,10,19]</sup>以 NIHSS 评分的改善作为临床总有效率的判定；4 项研究<sup>[9,12-13,20]</sup>以 NDS 评分的改善作为临床总有效率的判定；1 项研究<sup>[21]</sup>以临床症状

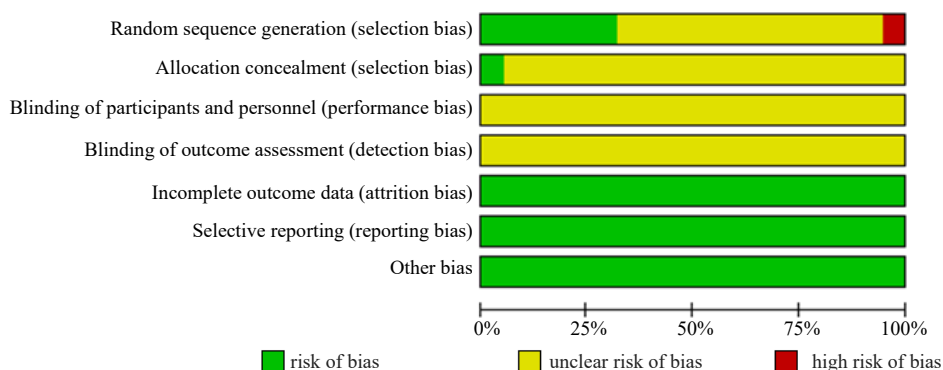


图 2 文献方法学质量评估各项占比

Fig. 2 Ratio of literature methodology quality assessment

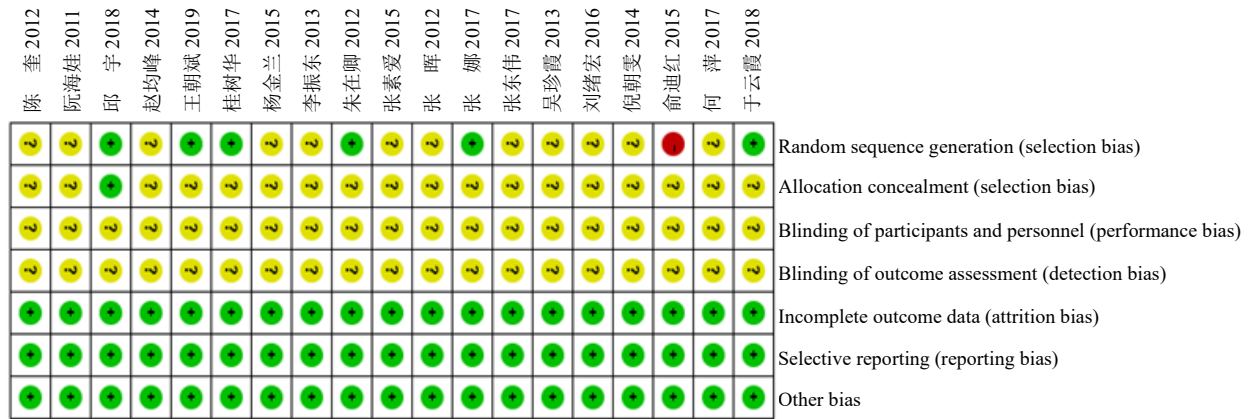


图3 文献方法学质量评估示意图

Fig. 3 Schematic diagram of literature methodology quality assessment

体征的改善作为临床总有效率的判定。根据不同的疗效评定标准分为3个亚组进行分析。NIHSS评分亚组进行异质性检验,结果显示 $P=0.63$ ,  $I^2=0$ ,表明研究间同质性良好;NDS评分亚组经异质性检验, $P=1.00$ ,  $I^2=0$ ,研究间同质性良好;临床症状体征亚组只纳入1项研究,故3个亚组均采用固定效应模型进行Meta分析。采用效应尺度RR及95%CI计算,菱形不与失效线相交且位于右侧,结果表明脉血康胶囊+常规治疗在改善临床有效率方面优于常规治疗,且差异具有统计学意义[ $RR_{NIHSS}=1.17$ , 95%CI (1.07, 1.28),  $P=0.0008$ ;  $RR_{NDS}=1.24$ , 95%CI (1.14, 1.34),  $P<0.00001$ ;  $RR_{临床症状}=1.55$ , 95%CI (1.20, 2.00),  $P=0.0007$ ],见图4。

干预措施分别为脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗和动脉溶栓术+常规治疗,共纳入3项研究,其中2项研究<sup>[24-25]</sup>以NDS评分的改善作为临床总有效率的判定,1项研究<sup>[26]</sup>以NIHSS评分的改善作为临床总有效率的判定,根据不同的临床评定标准开展亚组分析。NDS评分亚组经异质性检验显示研究间异质性较小, $P=0.98$ ,  $I^2=0$ ;NIHSS评分亚组只纳入了1项研究,故2个亚组均采用固定效应模型进行Meta分析。该指标为2分类资料,因此选择MH法,采用效应尺度RR及95%CI计算,结果表明NDS评分亚组临床总有效率脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗优于动脉溶栓术+常规治疗[ $RR_{NDS}=1.30$ , 95%CI (1.14, 1.47),  $P<0.00001$ ];NIHSS评分亚组临床总有效率脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗与动脉溶栓术+常规治疗差异无统计学意义[ $RR_{NIHSS}=1.15$ , 95%CI

(0.97, 1.37),  $P=0.11$ ],见图5。

**2.3.2 神经功能评分** 纳入的文献中有15篇<sup>[8-11,14,16-23,25,26]</sup>报道了神经功能评分的改善,根据干预措施的不同分别进行讨论。

干预措施分别为脉血康胶囊+常规治疗和常规治疗共纳入13篇研究,根据不同的量表评分标准进行分析,其中7项研究<sup>[8,10,11,14,18-19,21]</sup>以NIHSS评价神经功能缺损,5项研究<sup>[9,16-17,20-21]</sup>以NDS评价神经功能缺损,1项研究<sup>[22]</sup>以ESS评价神经功能缺损。以NIHSS评分的7项研究中,其中3项研究<sup>[8,18-19]</sup>治疗前NIHSS评分 $>20$ 分,属于重度脑卒中;4项研究<sup>[10-11,14,21]</sup>治疗前NIHSS评分 $<15$ 分,属于中度脑卒中<sup>[26]</sup>。考虑到研究间的异质性,故进行亚组分析。(1)NIHSS<sub>重度卒中</sub>:经异质性检验, $P=0.20$ ,  $I^2=37%$ ,研究间同质性良好,故采用固定效应模型分析,结果显示重度卒中组脉血康胶囊+常规治疗在改善神经功能缺损方面优于常规治疗[ $MD_{重度卒中}=-6.24$ , 95%CI (-6.86, -5.62),  $P<0.00001$ ],见图6。(2)NIHSS<sub>中度卒中</sub>:经异质性检验, $P<0.00001$ ,  $I^2=90%$ ,异质性较高,故采用随机效应模型进行分析,结果显示中度卒中组脉血康胶囊+常规治疗在改善神经功能缺损方面优于常规治疗[ $MD_{中度卒中}=-1.97$ , 95%CI (-2.91, -1.03),  $P<0.00001$ ],见图7。以NDS评分的5项研究,经异质性检验, $P<0.00001$ ,  $I^2=96%$ ,异质性较高,故采用随机效应模型,结果显示脉血康胶囊+常规治疗在改善神经功能缺损方面优于常规治疗[ $MD_{NDS}=-5.11$ , 95%CI (-7.36, -2.85),  $P<0.00001$ ],见图8。以ESS评分的1项研究<sup>[22]</sup>,研究结果显示脉血康胶囊+常规治疗在神经功能缺损改善方面显著优于常规治



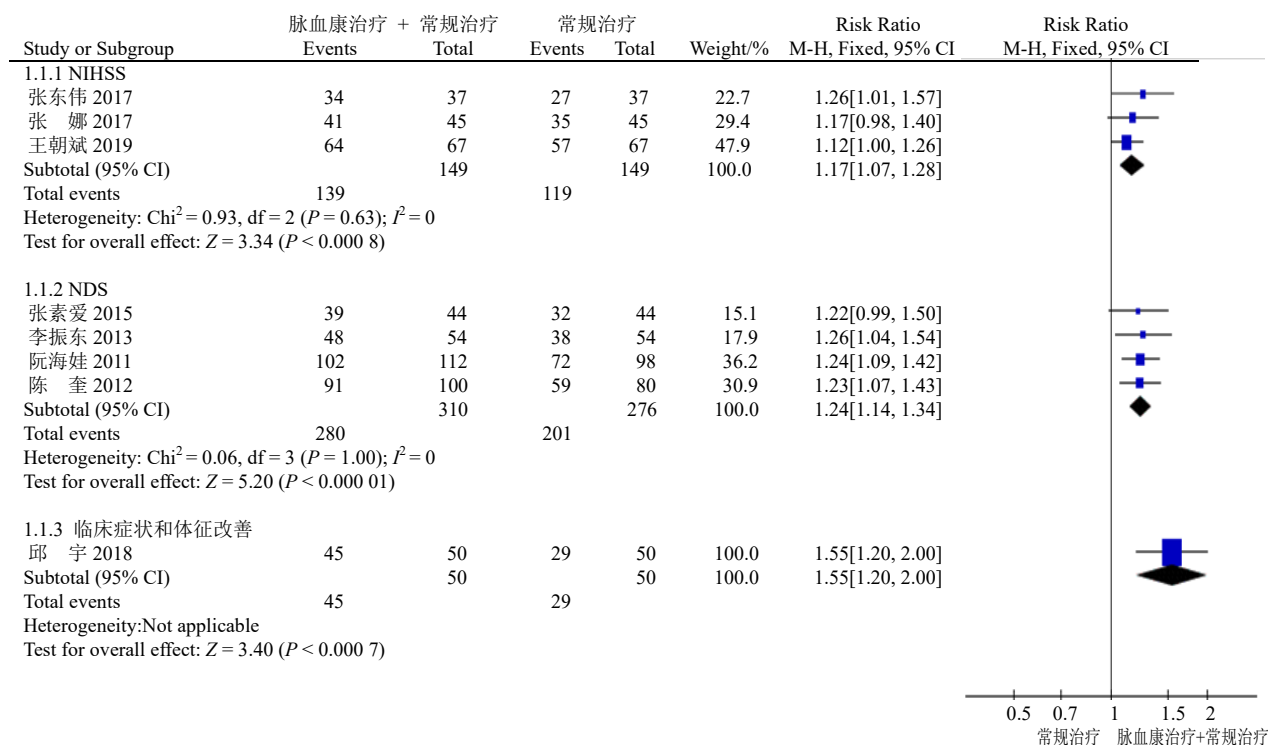


图4 临床总有效率 Meta 分析 (脉血康胶囊+常规治疗 vs 常规治疗)

Fig. 4 Meta analysis of clinical total effective rate (Maixuekang Capsule + conventional treatment vs conventional treatment)

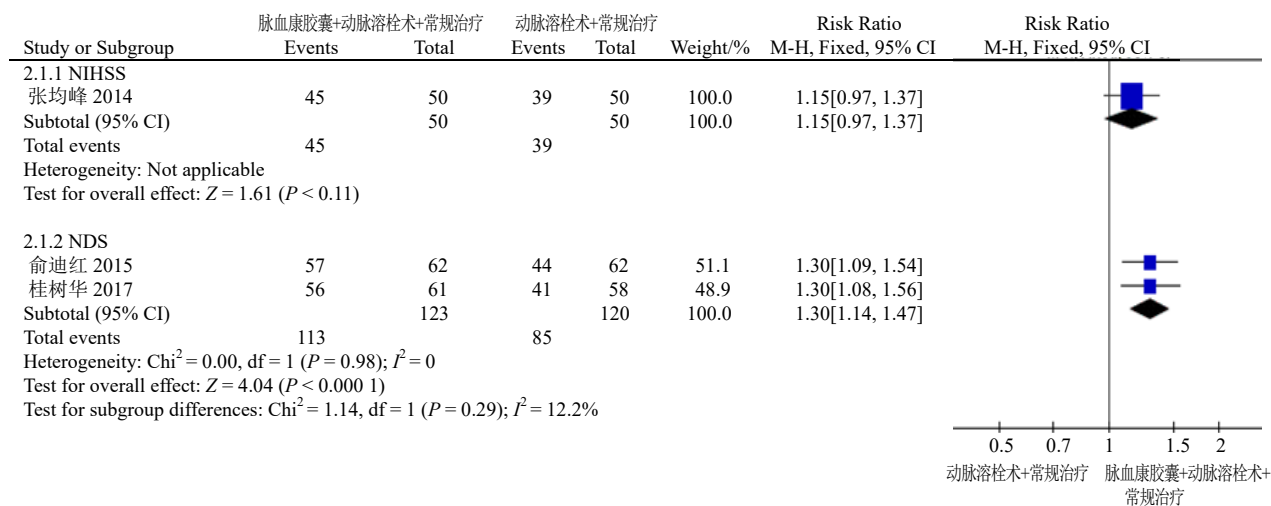


图5 临床总有效率 Meta 分析 (脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗 vs 动脉溶栓术+常规治疗)

Fig. 5 Meta analysis of clinical total effective rate (Maixuekang Capsule + arterial thrombolytic therapy + conventional treatment vs arterial thrombolytic therapy + conventional treatment)

疗, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

干预措施分别为脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗和动脉溶栓术+常规治疗, 共纳入 2 篇研究<sup>[25-26]</sup>, 其中 1 项研究<sup>[26]</sup>以 NIHSS 评价神经功能缺损, 1 项研究<sup>[25]</sup>以 NDS 评价神经功能缺损, 2 项

研究结果均表明脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗在改善神经功能方面优于动脉溶栓术+常规治疗, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

干预措施分别为脉血康胶囊+rt-PA 静脉溶栓+常规治疗和 rt-PA 静脉溶栓+常规治疗共纳入 1 篇研

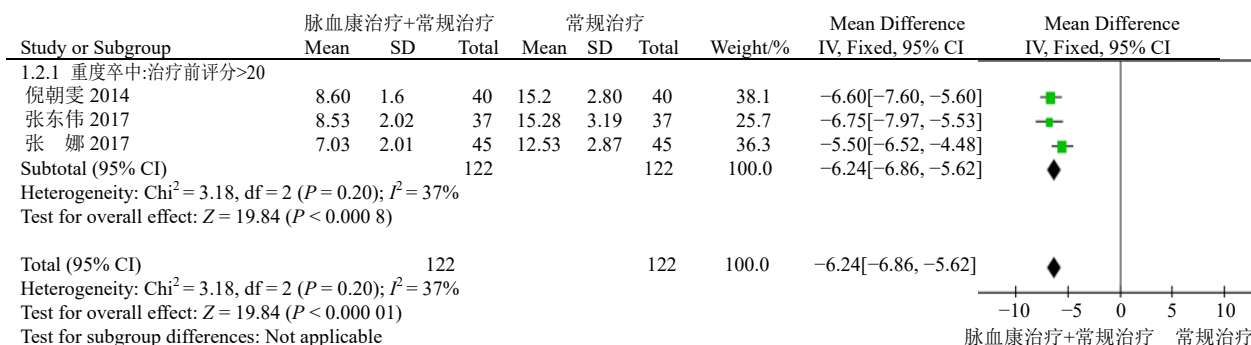


图 6 以 NIHSS 判定的重度卒中神经功能评分 Meta 分析 (脉血康胶囊+常规治疗 vs 常规治疗)

Fig. 6 Meta analysis of neurological function score of severe stroke determined by NIHSS (Maixuekang Capsule + conventional treatment vs conventional treatment)

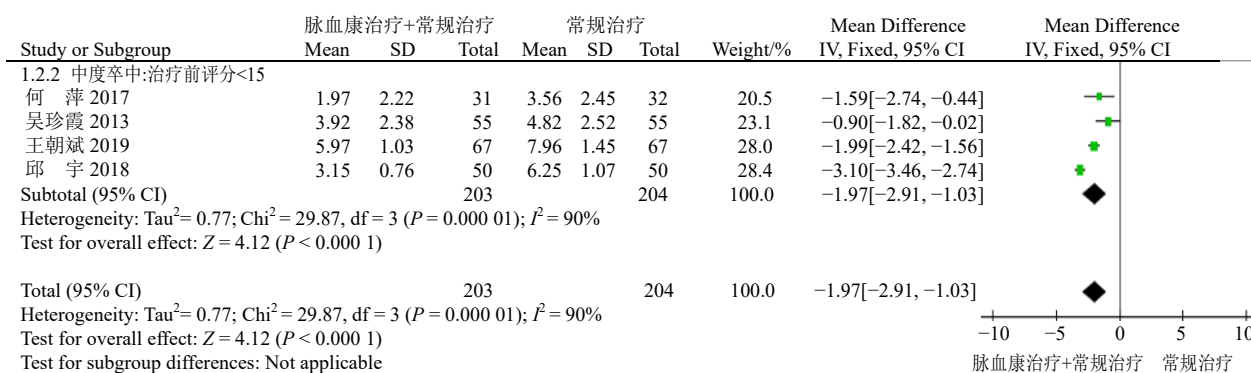


图 7 以 NIHSS 判定的中度卒中神经功能评分 Meta 分析 (脉血康胶囊+常规治疗 vs 常规治疗)

Fig. 7 Meta analysis of neurological function score of moderate stroke determined by NIHSS (Maixuekang Capsule + conventional treatment vs conventional treatment)

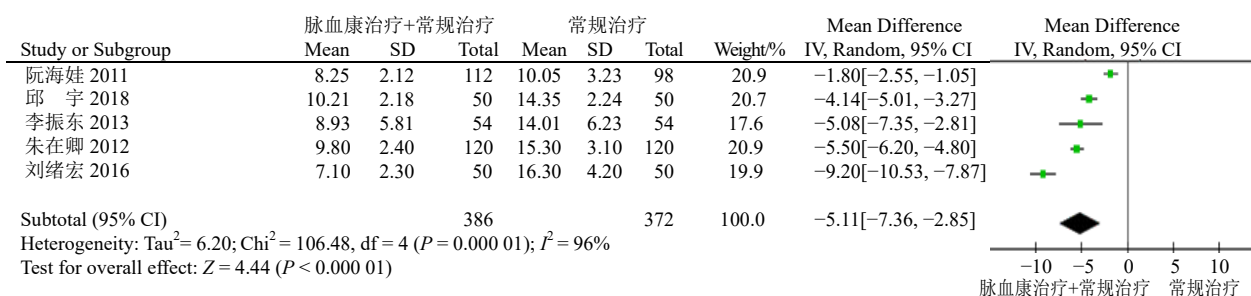


图 8 以 NDS 判定的神经功能缺损评分 Meta 分析 (脉血康胶囊+常规治疗 vs 常规治疗)

Fig. 8 Meta analysis of neurologic function score determined by NDS (Maixuekang Capsule + conventional treatment vs conventional treatment)

究<sup>[22]</sup>, 此研究采用 NIHSS 评价神经功能缺损, 研究结果显示脉血康胶囊+rt-PA 静脉溶栓+常规治疗在改善神经功能缺损方面优于 rt-PA 静脉溶栓+常规治疗, 差异具有统计学意义 (P<0.05)。

**2.3.3 FIB** 纳入的文献有 10 项研究<sup>[8,10-11,15,20,22-26]</sup>报道了 FIB 情况, 根据干预措施的不同分别进行讨论。干预措施分别为脉血康胶囊+常规治疗和常规治疗,

共纳入 6 篇研究<sup>[8,10-11,15,20,22]</sup>, 经异质性检验, 结果显示 P<0.000 01, I<sup>2</sup>=92%, 研究间存在一定的异质性, 故采用随机效应模型进行分析, 该指标为计量资料, 采用效应尺度 MD 及 95% CI 计算, 菱形不与失效线相交且位于左侧, 结果显示脉血康胶囊+常规治疗在降低 FIB 方面优于常规治疗[MD=-0.86, 95% CI (-1.13, -0.59), P<0.000 01], 见图 9。



干预措施分别为脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗和动脉溶栓术+常规治疗，共纳入3篇研究<sup>[24-26]</sup>，进行异质性检验，结果显示 $P=0.88$ ， $I^2=0$ ，研究间同质性良好，故采用固定效应模型进行分析，结果显示脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗在降低FIB方面与常规治疗差异无统计学意义[MD=-0.16，95%CI(-0.33，-0.00)， $P=0.05$ ]，见图10。

干预措施分别为脉血康胶囊+rt-PA静脉溶栓+常规治疗和rt-PA静脉溶栓+常规治疗共纳入1篇研究<sup>[23]</sup>，结果显示脉血康胶囊+rt-PA静脉溶栓+常规治疗在降低FIB方面优于rt-PA静脉溶栓+常规治疗，且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3.4 不良反应** 纳入的文献共有4篇<sup>[9-10,19,26]</sup>报道了不良反应，按照不同的干预措施分为2类。

干预措施分别为脉血康胶囊+常规治疗和常规治疗共纳入3项研究<sup>[9-10,19]</sup>，经异质性检验， $P=0.22$ ， $I^2=34%$ ，研究间同质性良好，采用固定效应模型进行分析，结果显示脉血康胶囊+常规治疗在不良反应发生率方面与常规治疗差异无统计学意义[RR=0.58，95%CI(0.29，1.18)， $P=0.13$ ]，见图11。干预措施分别为脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗和动脉溶栓术+常规治疗共纳入1项研究<sup>[26]</sup>，结果显示脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗在不良反应发生率方面与动脉溶栓术+常规治疗差异无统计学意义( $P=0.50$ )。

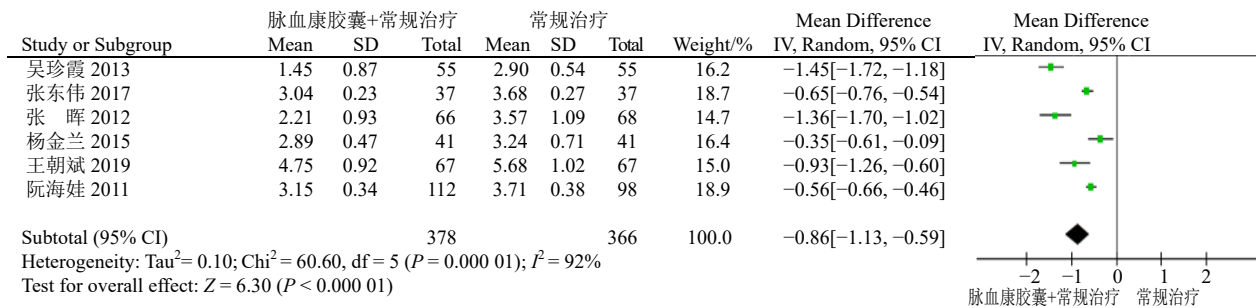


图9 FIB的Meta分析(脉血康胶囊+常规治疗 vs 常规治疗)

Fig. 9 Meta analysis of FIB (Maixuekang Capsule + conventional treatment vs conventional treatment)

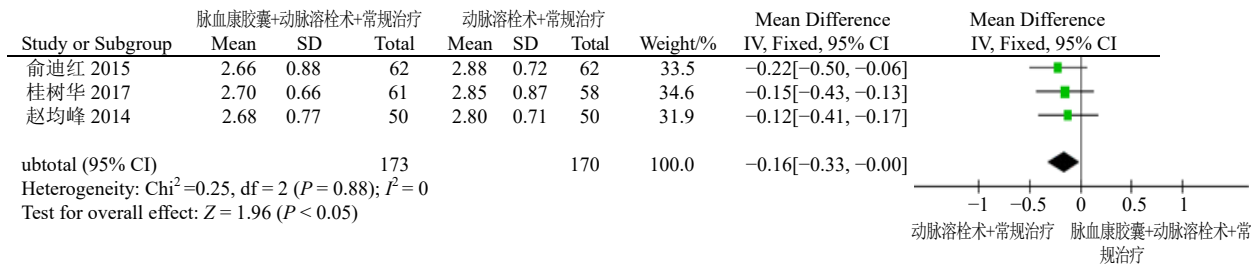


图10 FIB的Meta分析(脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗 vs 动脉溶栓术+常规治疗)

Fig. 10 Meta analysis of FIB (Maixuekang Capsule + arterial thrombolytic therapy + conventional treatment vs arterial thrombolytic therapy + conventional treatment)

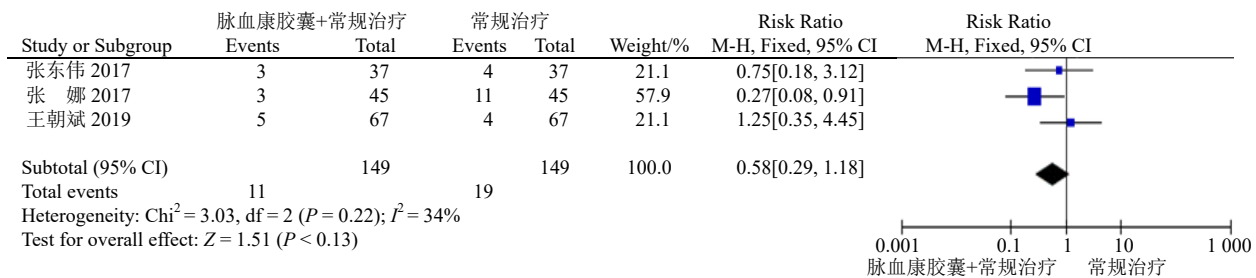


图11 不良反应Meta分析(脉血康胶囊+常规治疗 vs 常规治疗)

Fig. 11 Meta analysis of adverse reactions (Maixuekang Capsule + conventional treatment vs conventional treatment)

### 2.4 发表偏倚分析

本研究各结局指标所纳入分析的研究数量均不超过 10 项, 故无法做漏斗图分析发表偏倚。所有研究均来自自己发表的文献, 未检索到灰色文献相关证据, 不能排除是否有阴性未发表文献, 故可能存在一定的发表偏倚; 且受语种限制, 检索语种仅包括中文和英文, 故亦存在语种限制偏倚。

### 2.5 GRADE 证据质量评价

对关键结局指标进行 GRADE 证据质量评价, 其中临床总有效率、重度卒中神经功能为低质量证据, 中度卒中神经功能为极低质量证据。降级原因为纳入研究存在一定程度的选择性偏倚, 同时研究间存在一定程度的异质性, 导致证据级别降级, 见表 3。

表 3 脉血康胶囊治疗 ACI 的 GRADE 证据质量评价

Table 3 Evidential quality evaluation of GRADE in treatment of ACI with Maixuekang Capsule

结局指标	干预措施	RCT 数量	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	效应量	证据质量
临床总有效率(NIHSS)	MXK+WMT vs WMT	3	严重	不严重	不严重	不严重	无	RR = 1.17, 95% CI (1.07, 1.28)	低
临床总有效率(NDS)	MXK+WMT vs WMT	4	严重	不严重	不严重	不严重	无	RR = 1.24, 95% CI (1.14, 1.34)	低
神经功能(NIHSS 重度卒中)	MXK+WMT vs WMT	3	严重	不严重	不严重	不严重	无	MD = -6.24, 95% CI (-6.86, -5.62)	低
神经功能(NIHSS 中度卒中)	MXK+WMT vs WMT	4	严重	严重	不严重	不严重	无	MD = -1.97, 95% CI (-2.91, -1.03)	极低

### 3 讨论

ACI 是常见的脑血管疾病, 主要发病原因为高血压性小动脉硬化以及动脉粥样硬化导致原位血栓或不稳定斑块以及心源性栓子脱落最终导致血管闭塞, 总体来讲, 血栓在缺血性卒中的发病占据主要地位, 故在治疗上主要以抗血小板、抗凝和血管活性药物为主。而中医学认为血瘀贯穿于“中风”的始终, 因此治疗上多采用活血化瘀和活血通络法。

脉血康胶囊的主要成分是从水蛭的唾液腺中提取的水蛭素, 主要活性物质包括水蛭素酶、透明质酸和血管扩张剂。水蛭素是迄今为止世界上最有效的直接凝血酶抑制剂, 具有活血化瘀、抑制凝血酶及其催化的止血反应、抗血小板聚集、降低血液黏度、改善血液流变学等作用<sup>[27]</sup>。首先, 水蛭素具有较强的抗凝作用。凝血酶是凝血级联反应、止血过程和血栓形成的中枢调节因子。水蛭素通过直接与凝血酶结合抑制凝血酶活性, 起抗凝作用。由于水蛭素分子很小, 因此能渗透到血栓中, 从而更好地防止各种凝血的形成和扩散。其次, 水蛭素具有较强的抗血小板作用, 可以抑制凝血酶诱导的血小板与凝血酶结合以及血小板的活化和聚集。临床研究发现, 脉血康胶囊能显著降低 FIB 和血小板活性, 减轻血管痉挛, 抑制再灌注损伤, 从而起到保护微循环的作用<sup>[28-29]</sup>。

Meta 分析结果显示: (1) 在治疗 ACI 方面, 脉血康胶囊+常规治疗与单纯常规治疗相比, 可提高 ACI 的临床有效率, 改善神经功能评分, 同时降低 FIB 含量, 且 2 组不良反应发生率差异无统计学意义。(2) 在以 NDS 为疗效评定标准的临床总有效率方面, 脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗优于动脉溶栓术+常规治疗; 在以 NIHSS 为疗效评定标准的临床总有效率方面, 脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗与动脉溶栓术+常规治疗相比差异无统计学意义。神经功能评分方面: 脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗优于动脉溶栓术+常规治疗。FIB 和不良反应发生率方面: 脉血康胶囊+动脉溶栓术+常规治疗与动脉溶栓术+常规治疗相比差异无统计学意义。(3) 脉血康胶囊+rt-PA 静脉溶栓+常规治疗在改善神经功能评分和降低 FIB 方面优于 rt-PA 静脉溶栓+常规治疗。

本研究具有一定的局限性: (1) 纳入的研究方法学质量不高, 导致潜在的偏倚风险影响结论的真实性; (2) 本研究将抗凝、抗血小板、降压、降糖、神经保护剂等治疗归为西医常规治疗以便于分析, 因此各研究在干预措施方面存在一定程度的异质性; (3) 所纳入研究的样本量不大, 在一定程度上影响检验效能; (4) 所纳入研究语种限制为中英文, 因此可能存在一定程度的语种限制偏倚; (5) 所纳入文献的结局指标均缺乏长期随访; (6) 所纳入研

究均未报告 ACI 最关键结局死亡率, 而将临床有效率和神经功能评分作为替代指标, 导致各结局指标 GRADE 证据等级偏低, 推荐强度为弱推荐, 进而可能影响到 Meta 分析的强度和结论的外推性, 因此未来研究有待进一步长期随访, 并重点关注死亡率等结局指标。

综上, 脉血康胶囊联合西医常规治疗 ACI 在提高临床总有效率、改善神经功能、降低 FIB 含量方面较单纯西医治疗效果更佳, 且不良反应发生率低, 安全性和耐受性良好; 脉血康胶囊联合动脉溶栓术和西医常规治疗或脉血康胶囊联合 rt-PA 静脉溶栓和西医常规治疗在改善神经功能方面优于动脉溶栓术联合西医常规治疗或 rt-PA 静脉溶栓联合西医常规治疗, 但考虑到本研究具有一定的局限性, 尚需开展多中心、随机、大样本的前瞻性研究, 同时加强控制研究中的偏倚风险因素, 以期获得证据级别等级较高的循证证据, 为临床提供一定的参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] 吴江, 贾建平, 崔丽英. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 6.

[2] 张青青, 尚彩红, 郭丽芳. 丁苯酞软胶囊联合前列地尔注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(2): 117-118.

[3] 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.

[4] Chen Y, Won S J, Xu Y, et al. Targeting microglial activation in stroke therapy: Pharmacological tools and gender effects [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(19): 2146-2155.

[5] 宋艳琴, 金影, 王克非. 脉血康胶囊对急性冠脉综合征血液流变学的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(9): 1046-1047.

[6] 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.

[7] Balshem H, Helfanda M, Schunemann H J, 等. GRADE 指南: III. 证据质量分级 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 451-455.

[8] 张东伟, 谢晶军. 脉血康胶囊辅助治疗急性脑梗死临床研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(3):

211-213.

[9] 李振东, 纪艾玲, 李法强, 等. 脉血康胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(9): 1082-1083.

[10] 王朝斌, 侯立刚. 脉血康胶囊联合桂哌齐特治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1352-1355.

[11] 吴珍霞, 李鹏. 脉血康胶囊联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(4): 404.

[12] 张素爱. 脉血康胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(13): 1549-1551.

[13] 陈奎, 卢燕. 脉血康胶囊治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(18): 89-90.

[14] 何萍, 石国锋, 倪健强. 脉血康联合阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(28): 101-103.

[15] 张晖, 李建香. 脉血康胶囊对脑梗死急性期患者凝血功能、血液流变学的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(6): 681-682.

[16] 刘绪宏, 许笑天, 祝峰, 等. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者血管内皮功能及神经功能评分的影响 [J]. 武警医学, 2016, 27(3): 297-299.

[17] 朱在卿, 许贵刚, 刘洋, 等. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者脑血流及血管内皮功能的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(6): 442-444.

[18] 倪朝雯. 脉血康胶囊对脑梗死患者血浆纤维蛋白原的影响 [J]. 中外健康文摘, 2014(19): 161-162.

[19] 张娜, 张钦军, 米芳, 等. 奥拉西坦联合脉血康胶囊治疗急性脑梗死的疗效评价及对血清 VCAM-1、ICAM-1、MMP-9 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(36): 7104-7107.

[20] 阮海娃, 畅亦杰. 脉血康胶囊治疗急性脑梗死 112 例临床疗效观察 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(5): 642-643.

[21] 邱宇, 温倩茹, 张永顺, 等. 脉血康联合奥拉西坦对急性脑梗死患者同型半胱氨酸以及神经功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(6): 63-65.

[22] 杨金兰. 卒中单元联合脉血康治疗急性脑梗死临床效果观察 [J]. 中国医药导刊, 2015, 17(1): 82-83.

[23] 于云霞, 高菊红, 邢玉波, 等. 阿替普酶静脉溶栓联合脉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.

[24] 桂树华, 胡玲玲, 王挺刚, 等. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者术后凝血功能、血管内皮损伤及血清炎性相关

- 因子的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8): 1105-1108.
- [25] 俞迪红, 赖春梅. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者动脉溶栓术后凝血功能和生活质量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2988-2990.
- [26] 赵均峰, 赵德喜, 孙正伟, 等. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者动脉溶栓术后凝血功能和生活质量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1338-1340.
- [27] 黄文龙, 谢小华. 脑卒中特异性神经功能缺损程度评估量表的研究进展 [J]. 广东医学, 2018, 39(S1): 305-308.
- [28] 蒙碧波, 吕传柱, 蒋宜颖. 直接凝血酶抑制剂及其在心血管疾病中的应用 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2006(1): 72-75.
- [29] Jormalainen M, Vento A E, Lukkarinen H, *et al.* Inhibition of thrombin during reperfusion improves immediate postischemic myocardial function and modulates apoptosis in a porcine model of cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(2): 224-231.

[责任编辑 潘明佳]