

清热活血类中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中的网状 Meta 分析

王哲义^{1,2,3}, 孙恽泽¹, 张媛凤², 刘碧原², 田金洲^{3*}, 卢涛^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029

3. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100010

摘要: **目的** 系统评价清热活血类中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方数据库、PubMed、Cochrane Library, 检索起止时间为建库至 2020 年 10 月。由 2 位研究员独立筛选文献、提取资料并按照 Jadad 量表对文献进行质量评价, 采用 Stata 16.0 进行统计分析。**结果** 共纳入 66 个研究, 总样本量 7142 例, 干预措施包括脉络宁注射液、醒脑静注射液、苦碟子注射液共 3 种中药注射剂。网状 Meta 分析结果显示, 在总有效率方面, 累积概率排序为醒脑静注射液+常规治疗 (72.8%) > 苦碟子注射液+常规治疗 (65.6%) > 脉络宁注射液+常规治疗 (61.6%) > 常规治疗 (0.0); 在改善神经功能缺损评分 (NIHSS) 方面, 累积概率排序为脉络宁注射液+常规治疗 (87.8%) > 醒脑静注射液+常规治疗 (71.9%) > 苦碟子注射液+常规治疗 (38.6%) > 常规治疗 (1.7%); 在 Barthel 指数方面, 苦碟子注射液+常规治疗 (93.3%) > 醒脑静注射液+常规治疗 (56.6%) > 常规治疗 (0.0); 在降低血清白细胞介素-6 (intedeukin-6, IL-6) 水平方面, 醒脑静注射液+常规治疗 (99.6%) > 苦碟子注射液+常规治疗 (38.3%) > 常规治疗 (12.1%)。**结论** 醒脑静注射液在总有效率和减少炎症因子方面疗效最佳, 脉络宁注射液和苦碟子注射液分别在改善 NIHSS 评分和 Barthel 指数方面有优势。但受纳入研究质量所限, 存在发表偏倚, 该结论仍需开展高质量研究进一步验证。

关键词: 清热活血; 中药注射剂; 急性缺血性脑卒中; 网状 Meta 分析; 醒脑静注射液; 苦碟子注射液; 脉络宁注射液

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)06-1706-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.020

Network Meta-analysis of Chinese materia medica injection for resolving heat and promoting blood circulation in treatment of acute ischemic stroke

WANG Zhe-yi^{1,2,3}, SUN Yi-ze¹, ZHANG Yuan-feng², LIU Bi-yuan², TIAN Jin-zhou³, LU Tao²

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

2. School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100010, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of chinese medicine injection for resolving heat and promoting blood circulation in treatment of acute ischemic stroke (AIS). **Methods** CNKI, VIP database (VIP), Wanfang database, PubMed and Cochrane Library were all searched until October, 2020. Two researchers independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the quality of the literature according to the Jadad scale. Stata 16.0 was used for statistical analysis. **Results** A total of 66 studies were included, with a total sample size of 7142 cases. The measures included three Chinese medicine injections, including Xingnaojing Injection (醒脑静注射液, XNJ), Mailuoning Injection (脉络宁注射液, MLN), and Kudiezi Injection (苦碟子注射液, KDZ). On the part of total effective rate, results of network Meta analysis showed that the rank of cumulative probability was: XNJ + CT (72.8%) > KDZ + CT (65.6%) > MLN + CT (61.6%) > CT (0.0%). In terms of NIHSS, the rank of cumulative probability was: MLN + CT (87.8%) > XNJ + CT (71.9%) > KDZ + CT (38.6%) > CT (1.7%). In the aspect of Barthel

收稿日期: 2020-10-11

基金项目: 北京市双一流高层次人才科研经费 (1000041510053)

作者简介: 王哲义 (1991—), 男, 博士研究生, 研究方向为复杂性疾病的研究。E-mail: zheyi91@126.com

*通信作者: 卢涛 (1968—), 男, 博士, 研究方向为复杂性疾病的研究。E-mail: taolu@bucm.edu.cn

田金洲 (1956—), 男, 博士, 研究方向为神经变性病中医药防治。E-mail: jztian@hotmail.com

index, the rank of cumulative probability was: KDZ + CT (93.3%) > XNJ + CT (56.6%) > CT (0.0%). In the aspect of serum levels of IL-6, the rank of cumulative probability was: XNJ + CT (99.6%) > KDZ + CT (38.3%) > CT (12.1%). **Conclusion** For patients with AIS, XNJ shows better effect in total effective rate and serum levels of IL-6, while MLNI and KSZI show advantages in improving NIHSS score and Barthel index, respectively. However, limited by the quality of the included studies, this conclusion still needs to be further verified by high-quality studies.

Key words: resolving heat and promoting blood circulation; Chinese materia medica injection; acute ischemic stroke; network Meta-analysis; Xingnaojing Injection; Kudiezi Injection; Mailuoning Injection

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是各种原因造成的脑组织血液供应障碍, 产生缺血缺氧性坏死, 进而出现神经功能障碍的一组临床综合征^[1]。据报道, 我国住院 AIS 患者发病后 1 个月内病死率为 2.3%~3.2%, 1 年病死率为 14.4%~15.4%^[2-3]。全球范围内大于 25 岁的人群发生脑卒中的累积风险为 24.9%, 其中中国的脑卒中发病率位居前列, 呈现出低收入群体快速增长以及年轻化趋势, 给人们带来沉重的疾病负担^[3-4]。国内外指南指出, 静脉溶栓和血管内介入是早期干预的主要措施^[5], 但时间窗和禁忌症使其应用受到限制, 因此针对脑卒中急性期错过溶栓和介入最佳治疗时间的患者, 有必要寻求其他有效的替代治疗方法。

目前, 清热活血类中药注射剂已广泛用于 AIS 的临床治疗中。中医学认为, 卒中属于“中风”范畴, 因气血闭而不行, 推动络中气血瘀滞、津凝痰结等病机转化, 诸邪蕴郁化热酿毒, 毒成络损, 疾病骤发。围绕“毒损络脉”学说开展了大量的实验和临床研究^[6], 其中脑卒中急性期尤以热毒为多^[7], 这对治疗急性脑梗死具有指导意义。活血化瘀治疗脑卒中的理论和实践已获得较为广泛的肯定, 与清热解毒法联合应用, 可提高急性期的治疗效果^[8]。研究表明, 清热活血法能抑制炎症因子, 改善脑部血液循环, 加速神经功能恢复, 提高患者生活质量, 减轻病残程度^[9]。清热活血法为 AIS 的防治提供新的方法和视角, 并有实际应用价值^[10]。

由于缺乏清热活血类中药注射剂之间的直接比较, 加之临床中心的规模和样本量有限, 对药物的相对有效性仍未可知。网状 Meta 分析同时包含直接证据和间接证据, 可通过对现存证据进行优化, 比传统荟萃分析更易得出相对有效性的可靠结论^[11-12]。因此, 本研究通过网状 Meta 分析对常用清热活血类中药注射剂治疗 AIS 的疗效进行差异比较, 以期对 AIS 的治疗和管理提供依据和参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 清热活血类中药注射剂治疗 AIS 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 语种限为中文、英文。

1.1.2 研究对象 符合 AIS 的诊断, 年龄在 30~80 岁, 种族、性别不受限制。

1.1.3 干预措施 对照组采用《中国缺血性脑卒中急性期诊疗指导规范》^[13]推荐的西医常规治疗 (包括抗血小板、抗凝、溶栓、降纤、改善脑循环、降压、调血脂等), 试验组在西医常规治疗基础上使用清热活血类中药注射剂 (药品说明书中明确具有“清热”“活血”功效方可纳入)。疗程为 14~15 d, 治疗结束后即进行疗效评定。

1.1.4 结局指标 ①总有效率, 参考全国第 4 届脑血管病学术会议通过的疗效评定标准^[14]。基本治愈: 神经功能缺损评分减少 91%~100%; 显效: 神经功能缺损评分减少 46%~90%; 进步: 神经功能缺损评分减少 18%~45%; 无变化: 神经功能缺损评分减少 0~17%; 恶化: 神经功能缺损评分增加。②神经功能缺损评分 (NIHSS)。③Barthel 指数^[15]。④血清白细胞介素-6 (intedeukin-6, IL-6) 水平。

1.2 排除标准

非 RCT, 如动物实验、综述、指南、荟萃分析、理论经验; 脑卒中伴其他合并症; 对照措施中包括非西医常规治疗的研究, 如中药制剂、针灸、量子血疗、血管内照射等; 数据资料报告不全、数据重复或无法提取的研究。

1.3 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普数据库 (VIP) 及 PubMed、Cochrane Library 数据库。同时, 通过其他途径进行文献检索, 如手工检索未被电子数据库收录的系统评价/Meta 分析中所附参考文献; 检索中国临床试验注册中心 (<http://www.chictr.org.cn/>) 和美国国立卫生研究院

(<https://www.nih.gov/>) 正在进行或未发表的试验。检索时限从建库至 2020 年 10 月。中文检索以“脑卒中”“缺血性卒中”“脑梗死”“中药注射液”“清热”“活血”为关键词。以 PubMed 为例, 英文检索策略具体如下: #1 cerebral ischemic stroke [MeSH Terms] OR acute ischemic stroke [Title/Abstract] OR stroke [Title/Abstract] OR apoplexy [Title/Abstract]; #2 traditional Chinese medicine [MeSH Terms] OR TCM [Title/Abstract] OR traditional Chinese medicine injection [Title/Abstract] OR TCMI [Title/Abstract]; #3 randomized, controlled trial [MeSH Terms] OR randomized controlled trial [Title/Abstract] OR clinical study [Title/Abstract] OR clinical trial [Title/Abstract]; #1 AND #2 AND #3。

1.4 文献筛选与数据管理

由 2 位研究者根据事先确定的标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧可通过讨论或由第 3 方裁决。采用 NoteExpress 文献管理软件对导入的文献题录进行查重后, 以阅读文献的标题和摘要的方法进行初筛, 排除明显不符合纳入标准的文献, 对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文进行复筛, 以确定最终是否纳入。为获取对本研究非常重要的信息, 可通过电话或邮件等与原始研究的作者取得联系。建立 Excel 2016 资料提取表提取资料, 提取内容主要包括 (1) 纳入研究的基本信息: 研究的题目、第 1 作者、发表时间; (2) 患者特征: 患者的性别、年龄、样本量、药物剂量、疗程; (3) 干预和对照措施; (4) 结局指标。

1.5 纳入研究的方法学质量评价

按照 Jadad 质量评分量表对文献进行质量评价, 主要评价内容包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出。总评分为 1~3 分视为低质量, 4~7 分为高质量。由 2 位研究员独立评分, 各自评价后交叉核对, 若存在意见分歧则讨论后决定, 若仍不能决定则咨询第 3 方。

1.6 统计分析

本研究结局指标中总有效率为二分类变量, 采用比值比 (odds ratio, OR) 作为效应量, 并计算相应的 95% 可信区间 (credibility interval, CI)。其他结局指标神经功能缺损评分 (NIHSS)、Barthel 指数、IL-6 指标均为计量资料, 选择均数差 (mean difference, MD) 作为效应分析统计量, 提供其效应值及 95% CI。

采用 Stata 16.0 软件进行直接 Meta 分析和基于频率学框架的网状 Meta 分析, 其中直接 Meta 分析采用 χ^2 检验结合 I^2 判断异质性大小, $I^2 \leq 50\%$ 表示研究间异质性较小, 可以进行对比研究, $I^2 > 50\%$ 则表示研究间异质性较大, 需进一步做敏感性分析。网状 Meta 分析中利用 network 组命令进行数据预处理, 绘制网络证据图、“比较-校正”漏斗图, 对不同干预措施之间进行两两比较, 计算优选概率排名曲线 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 值进行疗效排序。网络证据图中, 圆点大小代表样本量的大小, 线的粗细代表研究数量的多少。通过绘制比较-校正漏斗图识别网络中是否存在小样本效应。SUCRA 值表示治疗成为最佳选择之一的可能性, SUCRA 值为 100% 表示该治疗是网络中最有效的, SUCRA 值越大, 网络中干预的等级越好。当存在闭合环时进行不一致性检验。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索出 8572 篇相关文献, 将其导入文献管理软件 NoteExpress, 去除重复文献 4589 篇, 通过阅读题目和摘要, 初步筛选出 616 篇作为全文评估, 进一步阅读全文, 最终纳入 66 篇文献, 均为中文, 文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 66 项研究^[16-81], 总样本量 7142 例, 其中试验组 3594 例, 对照组 3552 例。最大样本量 282 例, 最小样本量 30 例。共纳入 3 种中药注射剂: 脉络宁注射液、醒脑静注射液、苦碟子注射液。所有研究均为双臂研究, 纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

66 篇文献中, 16 项研究^[16-17, 29-31, 33, 37, 43, 47-49, 51, 56, 77, 79, 81]采用随机数字表法, 1 项研究^[49]使用简单随机化法, 1 项研究^[52]使用随机抽签法, 1 项研究^[79]使用随机序列法, 1 项研究^[66]使用完全随机设计法, 但未提及具体的随机方法。1 项研究^[80]对受试者使用盲法, 其余研究均未提及盲法。所有研究均未实施分配隐藏、报告失访或退出病例。按照 Jadad 量表, 21 项研究得 1 分, 其余文献均得 0 分, 均为低质量文献, 见表 1。

2.4 直接 Meta 分析

醒脑静注射液联合常规治疗组 (XNJ+CT)、苦碟子注射液联合常规治疗 (KDZ+CT)、脉络宁注射液联合常规治疗组 (MLN+CT) 总有效率均

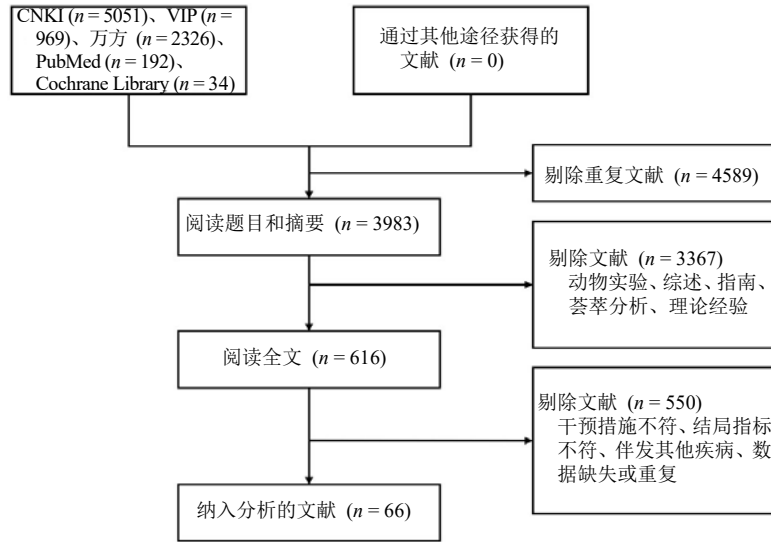


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic information of included study

研究	样本量 (T/C)	干预措施		疗程/d	结局指标	Jadad 评分
		T	C			
李洪州等 ^[16]	32/32	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	1
尹文伟等 ^[17]	33/32	脉络宁注射液 10 mL+CT	CT	14	①	1
朱宏勋 ^[18]	50/40	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
郭云红等 ^[19]	76/72	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
上官稳 ^[20]	60/60	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
何宇平等 ^[21]	34/33	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
黄海松等 ^[22]	38/32	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
李阳春等 ^[23]	60/60	脉络宁注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
张东健 ^[24]	47/47	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②③	0
张建国 ^[25]	46/46	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
许长敏等 ^[26]	125/125	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
杨炯 ^[27]	39/39	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①③④	0
宿创勋等 ^[28]	30/30	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
马晓奎等 ^[29]	40/40	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
易继平等 ^[30]	69/69	醒脑静注射液 10~20 mL+CT	CT	14	①②③	1
司维 ^[31]	120/120	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
陈红 ^[32]	53/53	醒脑静注射液 40 mL+CT	CT	14	①②	0
李薇 ^[33]	141/141	醒脑静注射液 30 mL+CT	CT	14	①	1
苏成标等 ^[34]	50/50	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	0
袁国良等 ^[35]	63/63	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
尚丽霞等 ^[36]	45/45	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	④	0
吴勤烽等 ^[37]	50/50	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
许光等 ^[38]	35/32	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
刘玲玲 ^[39]	45/45	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
李海滨等 ^[40]	43/43	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0

续表 1

研究	样本量 (T/C)	干预措施		疗程/d	结局指标	Jadad 评分
		T	C			
卢志刚等 ^[41]	35/35	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②③	0
李香等 ^[42]	30/31	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
李敏雅 ^[43]	60/60	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①④	1
曾琴等 ^[44]	40/40	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①③④	0
季一飞等 ^[45]	65/61	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②③	0
熊文中等 ^[46]	48/48	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
杜洪彬 ^[47]	34/34	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
张波 ^[48]	55/55	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
杜宝坤 ^[49]	34/34	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
陈谋珠等 ^[50]	41/41	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	0
田向阳 ^[51]	46/45	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②④	1
郑挺等 ^[52]	38/38	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	1
罗江 ^[53]	60/60	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①③	0
康培元 ^[54]	60/60	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
焦荣红等 ^[55]	75/75	醒脑静注射液 10~20 mL+CT	CT	14	④	0
梁建军等 ^[56]	43/43	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②③④	1
马楠 ^[57]	43/43	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	0
李少杰等 ^[58]	40/40	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②④	0
吴德强等 ^[59]	40/40	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
单丽佳 ^[60]	43/43	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
方可建 ^[61]	34/34	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	0
周殿儒等 ^[62]	57/57	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①	0
吴康等 ^[63]	57/57	醒脑静注射液 20 mL+CT	CT	14	①②	0
肖俊等 ^[64]	70/70	醒脑静注射液 10~20 mL+CT	CT	14	④	0
张荣厚等 ^[65]	71/67	苦碟子注射液 30 mL+CT	CT	14	①	0
周芸等 ^[66]	90/90	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①③	1
齐夏 ^[67]	45/45	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①②③	0
薄艳利 ^[68]	50/50	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①	0
孙水平 ^[69]	37/37	苦碟子注射液 20 mL+CT	CT	14	①②③④	0
王巧玲等 ^[70]	116/116	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	②③④	0
李洪云 ^[71]	40/40	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①	0
岑烈等 ^[72]	42/36	苦碟子注射液 30 mL+CT	CT	14	①	0
尹彩萍等 ^[73]	45/42	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①②	0
何岐山等 ^[74]	30/30	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①	0
汪潇等 ^[75]	32/33	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	②	0
李艳秋等 ^[76]	60/58	苦碟子注射液 20 mL+CT	CT	14	③	0
王继兴 ^[77]	58/58	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①	1
刘景文 ^[78]	40/40	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①	0
陈文军 ^[79]	54/54	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①②③④	1
张灿云等 ^[80]	90/90	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	①②④	1
徐敏等 ^[81]	30/30	苦碟子注射液 40 mL+CT	CT	14	②③	1

T-试验组 C-对照组 CT-对照组干预措施均为西医常规治疗 ①总有效率 ②NIHSS ③Barthel 指数 ④血清 IL-6 水平

T-treatment group C-control group CT-the intervention measures of the control group are all conventional western medicine treatment ①total effective rate ②NIHSS ③Barthel index ④serum levels of IL-6

优于常规治疗组，异质性检验 I^2 均 $< 50\%$ 。NIHSS 的比较中，XNJ+CT vs CT、KDZ+CT vs CT 的 I^2 均 $> 50\%$ ，通过敏感性分析显示，XNJ+CT vs CT 异质性主要来源于苏成标等^[34]的研究；KDZ+CT vs CT 异质性主要来源于孙水平^[69]和张灿云等^[80]的研究，剔除异质性来源文献后，原本结局方向未改变，总体显示 XNJ+CT、KDZ+CT、MLN+CT 在改善 NIHSS 评分方面均优于 CT。Barthel 指数的比较中，XNJ+CT vs CT、KDZ+CT vs CT 的 I^2 均 $> 50\%$ ，通过敏感性分析显示，XNJ+CT vs CT 异质性主要来源于卢志刚等^[41]的研究；KDZ+CT vs CT 异质性主要来源于李艳秋等^[76]和王继兴^[77]的研究，剔除异质性来源文献后，原本结局方向未改变，总体显示 XNJ+CT、KDZ+CT 在改善 Barthel 指数方

面均优于 CT。血清 IL-6 水平的比较中，XNJ+CT vs CT 的 $I^2 > 50\%$ ，通过敏感性分析显示，XNJ+CT vs CT 异质性主要来源于焦荣红等^[55]的研究，剔除异质性来源文献后，原本结局方向未改变，总体显示 XNJ+CT、KDZ+CT 在降低血清 IL-6 水平均优于 CT。以上组间差异均有统计学意义，其他各组间无统计学意义，见表 2。

2.5 总有效率

2.5.1 证据网络

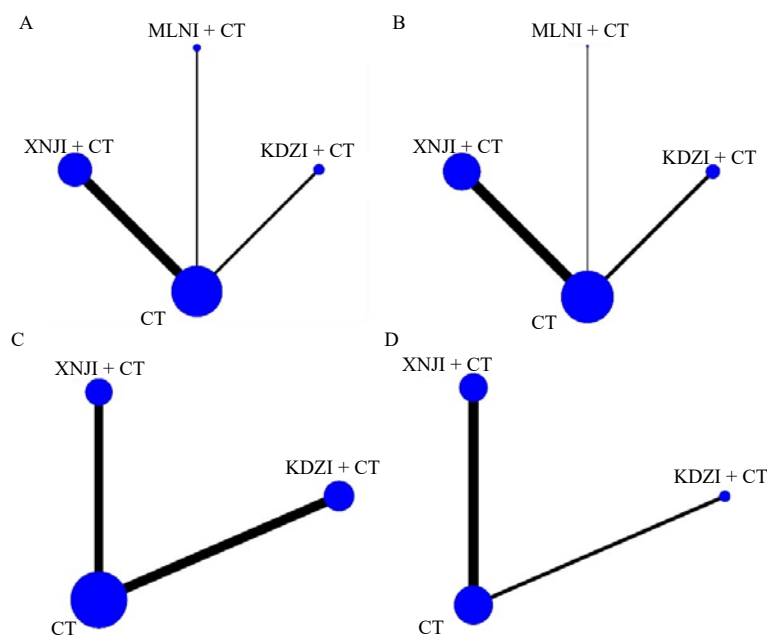
59 项研究^[16-35,37-54,56-63,65-69,71-74,77-80]报道了总有效率，涉及 3 种中药注射剂，4 个直接比较，无闭合环形成。各干预措施之间的网状关系见图 2-A。结果表明，XNJ+CT vs CT 的研究数目最多（38 个 RCTs），对照组的样本量最多（ $n = 3459$ ）。

表 2 直接 Meta 分析
Table 2 Direct Meta-analysis

组间比较	总有效率		NIHSS评分		Barthel指数		血清IL-6水平	
	文献量	OR [95% CI]	文献量	MD [95% CI]	文献量	MD [95% CI]	文献量	MD [95% CI]
XNJ+CT vs CT	38	3.848 [3.189, 4.642]*	22	-1.855 [-2.270, -1.440]*#	8	1.536 [0.880, 2.191]*#	8	-3.584 [-4.888, -2.280]*#
KDZ+CT vs CT	13	3.711 [2.597, 5.302]*	8	-1.533 [-2.181, -0.886]*#	9	1.520 [0.951, 2.088]*#	3	-1.006 [-1.180, -0.832]*
MLN+CT vs CT	8	3.541 [2.231, 5.620]*	1	-0.990 [-1.506, -0.474]*	0		0	

*组间差异有统计学意义， $I^2 > 50\%$

#Differences between groups are statistically significant, $I^2 > 50\%$



A-总有效率 B-NIHSS 评分 C-Barthel 指数 D-血清 IL-6 水平，图 3 同
A-total effective rate B-NIHSS score C-Barthel index D-serum levels of IL-6, same as below figure 3

图 2 网络证据图

Fig. 2 Network diagram

2.5.2 发表偏倚 校正-比较漏斗图结果显示对称度不佳,提示可能存在一定的发表偏倚,见图 3-A。

2.5.3 两两比较结果 网状 Meta 分析共产生 6 个两两比较,在总有效率方面,与 CT 相比,XNJ+

CT (OR=3.74, 95% CI [3.10, 4.53])、KDZ+CT (OR=3.60, 95% CI [2.51, 5.18])、MLN+CT (OR=3.50, 95% CI [2.19, 5.57]) 疗效更佳,差异有统计学意义,见表 3。

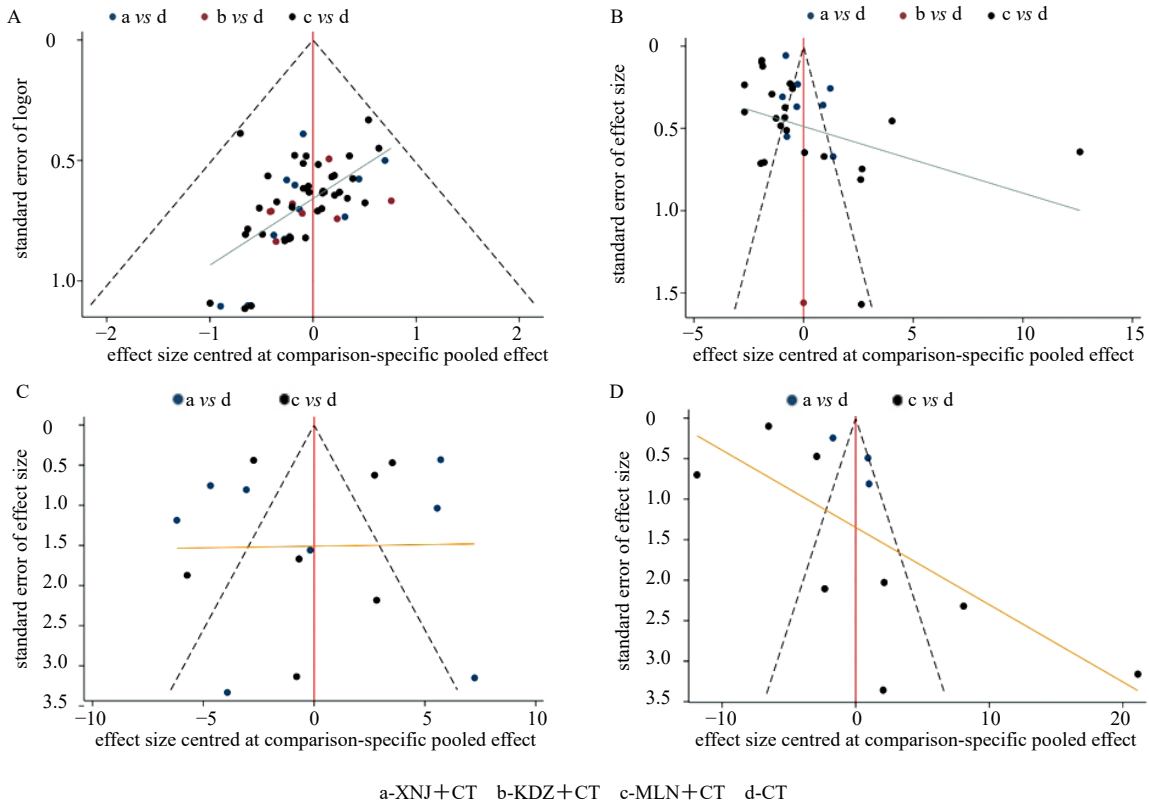


图 3 校正-比较漏斗图

Fig. 3 Funnel plot for correction comparison

表 3 总有效率的两两比较结果

Table 3 Comparative analysis of total effective rate

干预措施	OR [95% CI]			
	XNJ+CT	KDZ+CT	MLN+CT	CT
XNJ+CT	1			
KDZ+CT	1.04 [0.69, 1.56]	1		
MLN+CT	1.07 [0.65, 1.77]	1.03 [0.57, 1.86]	1	
CT	3.74 [3.10, 4.53]	3.60 [2.51, 5.18]	3.50 [2.19, 5.57]	1

2.5.4 累积概率排序 根据 SUCRA 值对 4 种干预措施的总有效率进行排序 (图 4): XNJ+CT (72.8%) > KDZ+CT (65.6%) > MLN+CT (61.6%) > CT (0.0%)。

2.6 NIHSS 评分

2.6.1 证据网络 31 项研究报道了 NIHSS 评分 [17,24,28-32,34,37,39,41,45,47-52,56-58,61,63,67,69,70,73,75,79-81], 涉及 3 种中药注射剂,共有 3 个直接比较,无闭环形成。各干预措施之间的网状关系见图 2-B。XNJ+CT vs CT 的研究数目最多 (22 个 RCTs)。

2.6.2 发表偏倚 如图 3-B 所示,校正-比较漏斗图

对称度不佳,提示可能存在小样本效应或发表偏倚。

2.6.3 两两比较结果 网状 Meta 分析共产生 6 个两两比较 (表 4),与 CT 相比,XNJ+CT (MD=-1.73, 95% CI [-4.07, 0.60])、KDZ+CT (MD=-2.06, 95% CI [-4.06, -0.06]) 的 NIHSS 评分更低,疗效更佳,差异有统计学意义。

2.6.4 累积概率排序 SUCRA 排序依次为 MLN+CT (87.8%) > XNJ+CT (71.9%) > KDZ+CT (38.6%) > CT (1.7%)。3 种干预措施 NIHSS 评分的结果排序见图 5。

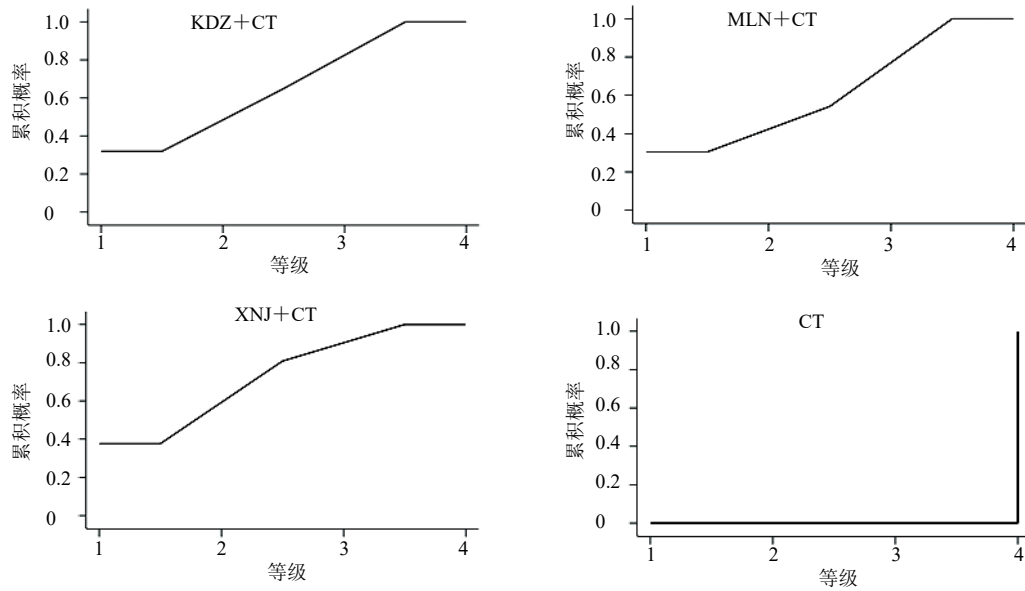


图4 总有效率的累积概率排序

Fig. 4 Cumulative probability graph of total effective rate

表4 NIHSS评分的两两比较结果

Table 4 Comparative analysis of NIHSS

干预措施	MD [95%CI]			
	MLN+CT	XNJ+CT	KDZ+CT	CT
MLN+CT	0			
XNJ+CT	-2.43 [-8.92, 4.07]	0		
KDZ+CT	-4.16 [-10.84, 2.52]	-1.73 [-4.07, 0.60]	0	
CT	-6.22 [-12.60, 0.16]	-3.79 [-5.01, -2.58]	-2.06 [-4.06, -0.06]	0

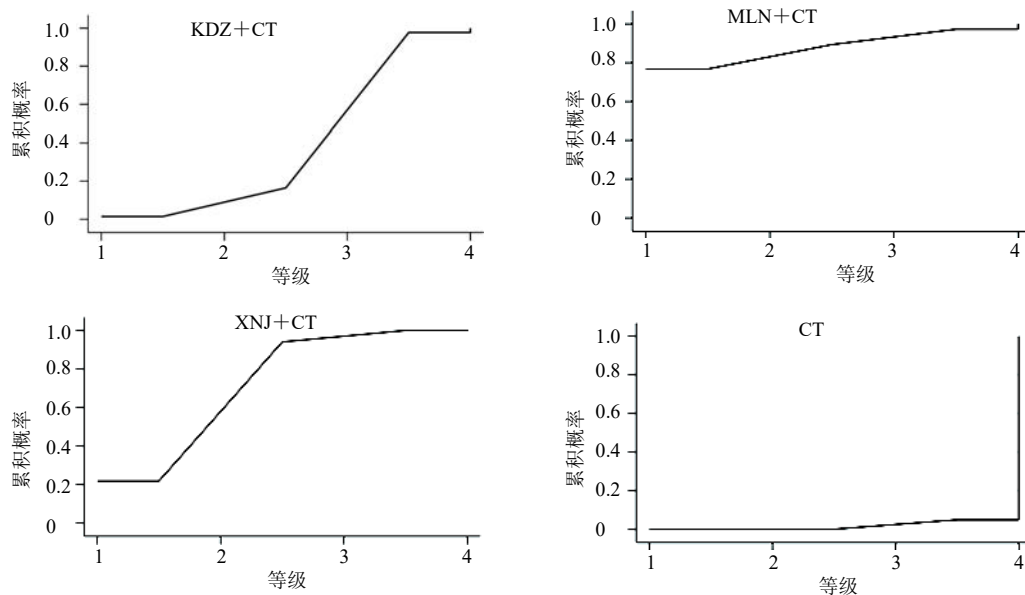


图5 NIHSS评分的累积概率排序

Fig. 5 Cumulative probability graph of NIHSS

2.7 Barthel 指数

2.7.1 证据网络 17项^[24,27,30,41,44,45,53,56,66,67,69,70,76,77,79-81]

研究报道了 Barthel 指数, 涉及 2 种中药注射液, 2 个直接比较, 无闭合环形成。各干预措施之间的网状关系见图 2-C。KDZ+CT、XNJ+CT vs CT 的研究数目相同 (均为 9 个 RCTs)。

2.7.2 发表偏倚 校正-比较漏斗图 (图 3-C) 显示对称度不佳, 提示可能存在一定的发表偏倚。

2.7.3 两两比较结果 网状 Meta 分析共产生 3 个两两比较, 均有统计学意义。在改善 Barthel 指数方面, 与 CT 相比, KDZ+CT (MD=10.21, 95% CI [7.17, 13.24])、XNJ+CT (MD=7.70, 95% CI [4.46, 10.93]) 疗效更佳。

2.7.4 累积概率排序 在 Barthel 指数方面, SUCRA 具体排序 (表 5) 依次为 KDZ+CT (93.3%) > XNJ+CT (56.6%) > CT (0.0%)。

表 5 Barthel 指数和血清 IL-6 水平的 SUCRA 排序
Table 5 SUCRA rank of Barthel index and serum levels of IL-6

干预措施	Barthel 指数		血清 IL-6 水平	
	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
KDZ+CT	93.3	1	38.3	2
XNJ+CT	56.6	2	99.6	1
CT	0.0	3	12.1	3

2.8 血清 IL-6 水平

2.8.1 证据网络 11项^[36,37,43,51,55,56,58,64,70,79,80]研究报道了血清 IL-6 水平, 涉及 2 种中成药, 2 个直接比较, 无闭合环形成。各干预措施之间的网状关系见图 2-D。由图可知, XNJ+CT vs CT 的研究数目最多 (8 个 RCTs)。

2.8.2 发表偏倚 校正-比较漏斗图结果显示对称度不佳, 提示可能存在发表偏倚 (图 3-D)。

2.8.3 两两比较结果 网状 Meta 分析共产生 3 个两两比较, 均有统计学意义。与 KDZ+CT 相比, 经 XNJ+CT (MD=-13.66, 95% CI [-24.90, -2.42]) 治疗后血清 IL-6 水平更低; 与 CT 相比, XNJ+CT (MD=-17.06, 95% CI [-23.06, -11.07]) 抗炎疗效更佳。

2.8.4 累积概率结果排序 SUCRA 具体排序为 XNJ+CT (99.6%) > KDZ+CT (38.3%) > CT (12.1%)。2 种干预措施降低血清 IL-6 水平排序见表 5。

2.9 不良反应/事件的发生

25 项研究报道了不良反应发生情况, 其中 14 项研究出现不良反应 (表 6), 试验组和对照组差异均无统计学意义。

3 讨论

瘀血阻滞脑络是脑卒中的主要病理环节^[82], 气血运行失常, 瘀血蕴结体内, 久则生热酿毒, 导致脑卒中发展、恶化。热毒的现代病理学基础是炎症

级联过程^[83], 脑缺血后会有一系列促炎性细胞因子释放, 在卒中后 24 h 内, 脑中 IL-6 含量增加多达 40~60 倍, 炎症因子的成倍改变决定了梗死面积和时间演变^[84-85]。热毒邪气深入血分, 依附于瘀血, 损伤脑络, 上犯脑窍, 败坏髓髓, 是疾病病理逆转的关键。瘀血、热毒相互影响, 互为因果, 是卒中急性期的重要证素。国医大师张学文教授根据长期的临床实践, 结合中风 (卒中) 与温病的类同, 提出“毒瘀交夹”致中风的病机理论, 主张使用清热解毒、活血化瘀法治疗中风^[86]。王永炎院士论及卒中急性期的治疗必以解毒活血为大法, 认为清热活血有利于开通玄府, 阻断津血灌注增强、通利超度的病理过程, 改善微循环, 超早期干预有利于致残预后^[87]。

本研究纳入的 3 种中药注射液均有清热、活血的功效。醒脑静注射液以传统名方安宫牛黄丸为基础, 由麝香、郁金、冰片、栀子经科学流程提取精制而成, 擅于清热解暑、凉血活血、开窍醒脑, 基础研究表明其能稳定血脑屏障, 调节中枢神经系统, 减轻脑水肿, 改善脑微循环, 并能通过抑制炎症因子、氧自由基、凋亡基因等水平, 发挥脑保护作用^[88-89]; 能显著提高重症颅脑损伤昏迷患者清醒率, 提高预后良好率^[90]。脉络宁注射液在外科祖方四妙勇安汤的基础上进行加减化裁, 药物组成包括牛膝、玄参、石斛、金银花, 功效为清热养阴、活血化瘀。研究表明其具有扩张血管、降压、抗血栓

表 6 不良反应/事件发生情况
Table 6 Adverse reactions or adverse events

研究	干预措施	试验组	对照组
李洪州等 ^[16]	MLN+CT vs CT	皮疹 1 例	恶心 1 例
尹文伟等 ^[17]	MLN+CT vs CT	转氨酶升高 1 例, 恶心 1 例, 腹痛 1 例	转氨酶升高 2 例
何宇平等 ^[21]	MLN+CT vs CT	胸闷、心悸 1 例	无
刘玲玲 ^[39]	XNJ+CT vs CT	上腹部不适 2 例, 皮疹 1 例, 恶心 1 例	恶心 1 例, 呕吐 1 例, 上腹部不适 1 例
卢志刚等 ^[41]	XNJ+CT vs CT	头痛 1 例, 皮肤过敏 1 例	头痛 2 例, 心悸 1 例
杜洪彬 ^[47]	XNJ+CT vs CT	皮疹 2 例, 肌痛 1 例, 转氨酶升高 1 例, 恶心 1 例	皮疹 1 例, 肌痛 1 例, 恶心 1 例
张波 ^[48]	XNJ+CT vs CT	丙氨酸转氨酶升高 1 例	无
杜宝坤 ^[49]	XNJ+CT vs CT	轻微皮疹 1 例, 肝功能异常 1 例	肝功能异常 1 例
梁建军等 ^[56]	XNJ+CT vs CT	头晕恶心 2 例, 皮疹 2 例, 肝功能异常 2 例, 消化不良 2 例	头晕恶心 1 例, 肝功能异常 1 例, 皮疹 2 例, 消化不良 2 例
马楠 ^[57]	XNJ+CT vs CT	轻微头痛 2 例, 恶心呕吐 1 例	轻微头痛 4 例, 恶心呕吐 6 例
李少杰等 ^[58]	XNJ+CT vs CT	恶心呕吐 1 例, 皮肤过敏 1 例	恶心呕吐 4 例, 腹胀 1 例, 皮肤过敏 1, 头晕 2 例
吴康等 ^[63]	XNJ+CT vs CT	不良反应 2 例	不良反应 8 例
汪潇等 ^[75]	KDZ+CT vs CT	头晕、恶心等低血压反应 1 例	无
陈文军 ^[79]	KDZ+CT vs CT	肾功能损害 5 例, 肝功能异常 3 例, 血小板减少 1 例, 出血倾向 3 例, 血压降低 2 例	肾功能损害 5 例, 肝功能异常 4 例, 血小板减少 1 例, 出血倾向 4 例, 血压降低 3 例

形成、改善血流变和脑循环、促进侧支循环等作用, 从而促进梗死区神经功能的恢复^[91]。苦碟子注射液亦具有清热祛瘀、活血止痛之效, 其是从抱茎苦蕒菜中提取的新型中药制剂, 主要化学成分包括木犀草素、芹菜素等, 可清除自由基、抑制炎症因子, 并能促进血栓溶解、降低血管阻力, 对脑缺血-再灌注损伤有保护作用^[92]。但某些具有清热活血作用的中成药如清开灵注射液、血必净注射液, 因为缺乏卒中相关的临床研究或研究不符合纳入标准, 故未对上述药物进行疗效比较。

本研究最终纳入 66 个 RCT 进行网状 Meta 分析, 结果显示, 在总有效率方面, 中药注射液的疗效排序依次为 XNJ+CT>KDZ+CT>MLN+CT>CT; 在改善 NIHSS 评分方面, 中药注射液的疗效排序依次为 MLN+CT>XNJ+CT>KDZ+CT>CT; 在改善 Barthel 指数方面, 中药注射液的疗效排序依次为 KDZ+CT>XNJ+CT>CT; 在降低血清 IL-6 水平方面, 中药注射液的疗效排序依次为 XNJ+CT>KDZ+CT>CT。醒脑静注射液在总有效率和降低炎症介质 IL-6 水平方面的疗效最佳, 苦碟子注射液在改善 Barthel 指数方面优势明显。以 NIHSS 评分为结局指标的研究比较中, 脉络宁注射液疗效最

好, 但需要注意的是, 仅有 1 个脉络宁注射液的研究被纳入, 且该文献质量较差, 该结论尚需更多临床试验的证实。

对中药注射液的不良反应进行总结, 主要包括头晕头痛、转氨酶升高、皮肤过敏等, 均为轻度不良反应, 未因不良反应或不良事件而停药, 且与西医常规治疗组比较并无明显差异, 说明中药注射液治疗 AIS 安全性较好。

网状 Meta 分析有助于评估不同治疗手段的相对有效性, 结局排序会帮助医生进行临床决策。但是本研究存在一定的局限性: ①多数研究对随机方法、盲法的描述不清晰, 可能存在选择偏倚; ②所有研究均未对脱落病例进行描述; ③所有研究均未进行临床试验注册, 故无法评估结局数据的完整性及是否存在选择性报告; ④缺乏中药注射液之间的直接比较, 只有间接比较, 降低了结果的可信度; ⑤总有效率的判定标准不同, 使得一部分研究无法纳入; ⑥网络中存在发表偏倚, 需要谨慎解释本研究得出的结果。

鉴于以上局限性, 建议开展 RCT 时注意: ①需参照国际规范执行 RCT 的设计和报告, 在方法学层面做出质量提升; ②在中国临床试验注册中心

(<http://www.chictr.org.cn/searchproj.aspx>) 等网站进行方案注册; ③根据 COMET 数据库提供的核心指标集选择合适的结局指标测量工具, 以减少同类临床研究中由于不同结局指标选择导致异质性而无法纳入系统评价的情况^[93]; ④开展不同中成药间直接比较的 RCT, 弥补只有间接比较的缺陷。

综上所述, 清热活血类中药注射液治疗 AIS 具有较好的疗效和安全性, 其中醒脑静注射液在总有效率和减少炎症因子水平方面疗效最佳, 脉络宁注射液和苦碟子注射液分别在改善 NIHSS 评分和 Barthel 指数方面有优势。本研究虽有一定的临床参考价值, 但由于纳入研究的质量偏低, 且存在发表偏倚, 尚需开展设计严谨的高质量 RCT 进一步验证, 从而为中药注射液干预 AIS 提供更多的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 193-197.
- [2] Benjamin E J, Virani S S, Callaway C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [3] Wang D R, Liu J F, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: Prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.
- [4] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战: 《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
- [5] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 刘波. 苦碟子对脑缺血再灌注损伤火毒证大鼠缺血半暗带 Notch 信号通路的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [7] 唐元瑜, 纪立金. 缺血性脑卒中火毒病因假说的构建 [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1196-1199.
- [8] 张锦, 张允岭, 郭蓉娟, 等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨 [J]. 北京中医药, 2013, 32(7): 483-486.
- [9] 何芳. 清热解毒活血法治疗急性脑梗死 40 例疗效观察 [J]. 光明中医, 2007, 22(12): 74-76.
- [10] 程晓, 张小莉, 白明, 等. 活血化瘀法、清热解毒法对脑缺血的防治特点及分析 [J]. 中医学报, 2012, 27(5): 615-619.
- [11] Vandvik P O, Brignardello-Petersen R, Guyatt G H. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: A paradigmatic shift for systematic reviews? [J]. *BMC Med*, 2016, 14: 59.
- [12] Nikolakopoulou A, Mavridis D, Egger M, et al. Continuously updated network meta-analysis and statistical monitoring for timely decision-making [J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, 27(5): 1312-1330.
- [13] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [14] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 62-64.
- [15] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 871-874.
- [16] 李洪州, 王奎, 任洪军. 脉络宁辅助治疗急性脑梗死的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(23): 113-114.
- [17] 尹文伟, 陈思, 裴璐, 等. 脉络宁注射液辅助治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2834-2837.
- [18] 朱宏勋. 脉络宁注射液对脑梗死患者血脂的影响 [J]. 社区医学杂志, 2011, 9(7): 29.
- [19] 郭云红, 贺向武, 林宏. 尼莫地平及脉络宁治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 武警医学, 2002, 13(8): 477-478.
- [20] 上官稳. 依达拉奉联合脉络宁注射液治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(7): 50-51.
- [21] 何宇平, 应荣斌, 潘光成. 低分子量肝素与脉络宁合用治疗急性脑梗死的临床疗效观察: 附 34 例报告 [J]. 新医学, 2001, 32(6): 335-336.
- [22] 黄海松, 陈炳煌, 白剑峰, 等. 低分子量肝素加脉络宁治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(2): 100.
- [23] 李阳春, 宫伟民, 高大汉. 东菱精纯抗栓酶联合脉络宁治疗多发性脑梗死临床疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(18): 2729-2730.
- [24] 张东健. Rho 激酶抑制剂联合醒脑静注射液对急性缺血性脑卒中患者 NIHSS 评分及血液流变学的影响 [J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 56-57.
- [25] 张建国. 奥扎格雷钠联合醒脑静治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 基层医学论坛, 2012, 16(23): 3005-3006.
- [26] 许长敏, 张小健, 刘晶晶. 急性缺血性脑卒中应用醒脑静注射液联合依达拉奉注射液治疗的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(13): 161-162.
- [27] 杨炯. 急性缺血性脑卒中患者应用醒脑静注射液治疗

- 的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(10): 22-23.
- [28] 宿创勋, 蒋丽影. 探讨尤瑞克林联合醒脑静对急性脑梗塞患者神经功能及疗效的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(11): 168-169.
- [29] 马晓奎, 肖艳章. 肌氨肽苷联合醒脑静治疗缺血性脑卒中的临床疗效 [J]. 中国民康医学, 2018, 30(8): 77-78.
- [30] 易继平, 陈斌, 黄凤珍, 等. 肌氨肽苷联合醒脑静治疗缺血性脑卒中的安全性及临床价值分析 [J]. 疾病监测与控制, 2018, 12(4): 311-313.
- [31] 司维. 肌氨肽苷联合醒脑静治疗缺血性脑卒中的安全性及临床疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(20): 34-37.
- [32] 陈红. 醒脑静对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损评分及生活质量的研究 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2019, 36(2): 86-87.
- [33] 李薇. 醒脑静对脑梗死患者神经功能缺损评分及生活质量的影响 [J]. 陕西中医, 2017, 38(10): 1390-1391.
- [34] 苏成标, 许锦荣, 陈庞何, 等. 醒脑静对进展性缺血性脑卒中神经功能和脂蛋白磷脂酶 A2 水平的影响 [J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(1): 70-72.
- [35] 袁国良, 桑成美. 醒脑静治疗急性脑梗死 126 临床观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(22): 187.
- [36] 尚丽霞, 梁振湖, 张红蕾. 醒脑静注射液对急性缺血性脑卒中患者血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 的影响及疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2015, 27(5): 84-85.
- [37] 吴勤烽, 徐利芬. 醒脑静注射液对急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复的影响及抗炎作用研究 [J]. 新中医, 2020, 52(9): 52-55.
- [38] 许光, 陈俊抛, 洗煜. 醒脑静注射液对急性缺血性脑卒中神经保护作用的临床观察 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2008, 13(6): 456-457.
- [39] 刘玲玲. 醒脑静注射液对急性脑梗死患者血液流变学及神经功能的影响观察 [J]. 中国民康医学, 2018, 30(24): 101-103.
- [40] 李海滨, 苏相. 醒脑静注射液对急性脑梗死患者血清白细胞介素-6、12 的影响及其临床意义 [J]. 首都医药, 2012, 19(16): 39-40.
- [41] 卢志刚, 刘芸. 醒脑静注射液对急性脑梗死血瘀证患者疗效及相关指标的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(21): 2898-2900.
- [42] 李香, 李延红, 方圆, 等. 醒脑静注射液治疗急性大面积脑梗死疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(22): 76-78.
- [43] 李敏雅. 醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中临床疗效观察 [J]. 海峡药学, 2011, 23(7): 153-155.
- [44] 曾琴, 赵礼彬. 醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及对炎症因子的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(1): 26-27.
- [45] 季一飞, 龙继发, 周华勇, 等. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死的临床效果观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(13): 1-3.
- [46] 熊文中, 陈思, 李军. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(28): 22-23.
- [47] 杜洪彬. 醒脑静注射液治疗缺血性卒中的效果观察 [J]. 中国民康医学, 2019, 31(19): 87-90.
- [48] 张波. 醒脑静注射液治疗缺血性脑卒中的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(6): 755-757.
- [49] 杜宝坤. 醒脑静注射液治疗脑卒中患者的临床效果评价 [J]. 中国药物经济学, 2016, 11(9): 78-80.
- [50] 陈谋珠, 陈琼英, 杜凤其, 等. 醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效研究 [J]. 求医问药: 下半月, 2012, 10(6): 496-497.
- [51] 田向阳. 醒脑静注射液联合舒地尔对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损评分及生活质量的影响 [J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(3): 190-192.
- [52] 郑挺, 王俊青. 醒脑静注射液联合脑神经营养剂治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 新中医, 2017, 49(1): 30-33.
- [53] 罗江. 醒脑静注射液联合西药治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(5): 52-54.
- [54] 康培元. 醒脑静注射液联合西药治疗缺血性脑卒中的临床观察 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(8): 108-110.
- [55] 焦荣红, 牛慧敏, 靳伟. 醒脑静注射液联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中患者炎症因子和颅内血流速度的影响 [J]. 河北医药, 2015, 37(24): 3719-3722.
- [56] 梁建军, 唐荣, 李花, 等. 醒脑静注射液联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(2): 148-151.
- [57] 马楠. 醒脑静注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者的临床效果 [J]. 医疗装备, 2018, 31(22): 133-134.
- [58] 李少杰, 陈喜彬, 石秀茹. 醒脑静注射液辅助治疗急性缺血性脑卒中的效果及对患者神经功能、生活活动能力和炎症细胞因子的影响 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(27): 10-12.
- [59] 吴德强, 陈武. 醒脑静联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(20): 4519-4520.
- [60] 单丽佳. 醒脑静联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的疗效观察及护理 [J]. 海峡药学, 2018, 30(5): 215-216.
- [61] 方可建. 醒脑静联合盐酸纳洛酮治疗脑梗塞患者的临床疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(A2): 67.
- [62] 周殿儒, 熊鑫艳. 醒脑静联合纳洛酮治疗 57 例缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. 医学综述, 2015, 21(22):

- 4162-4164.
- [63] 吴康, 彭松. 醒脑静联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床价值分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(28): 75.
- [64] 肖俊, 李飞, 曹良. 阿替普酶联合醒脑静注射液对急性缺血性脑卒中患者炎症反应和颅内血流速度的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(29): 3260-3262.
- [65] 张荣厚, 李新立, 张建伟, 等. 苦碟子对急性脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 实用医药杂志, 2006, 23(8): 939.
- [66] 周芸, 刘德军. 苦碟子注射液对急性脑梗死患者血清炎症因子、疗效及生活质量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 900-903.
- [67] 齐夏. 苦碟子注射液联合神经节苷脂治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 西部中医药, 2016, 29(5): 87-89.
- [68] 薄艳利. 苦碟子结合依达拉奉治疗急性脑梗塞患者的临床疗效分析 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(13): 58-59.
- [69] 孙水平. 苦碟子注射液联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清 hs-CRP 及内皮素影响研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(12): 1827-1829.
- [70] 王巧玲, 刘青, 程静英. 苦碟子注射液在脑梗死中的应用价值研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(5): 590-592.
- [71] 李洪云. 苦碟子注射液治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 黑龙江中医药, 2009, 38(4): 12.
- [72] 岑烈, 陈永珍, 俞斌, 等. 苦碟子注射液治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(25): 95-96.
- [73] 尹彩萍, 倪桂莲, 朱玲. 苦碟子注射液治疗老年急性脑梗死的临床疗效及对血流变学的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(4): 267-268.
- [74] 何岐山, 黄文奎. 苦碟子注射液联合奥扎格雷钠治疗脑梗死临床观察 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(4): 617.
- [75] 汪潇, 俞仰光, 史玉凤. 苦碟子注射液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(8): 550-552.
- [76] 李艳秋, 刘学文. 苦碟子注射液联合阿司匹林治疗脑梗死临床观察 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(13): 76-77.
- [77] 王继兴. 苦碟子注射液辅助治疗对急性脑梗死患者临床疗效及血清炎症因子水平的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(1): 25-27.
- [78] 刘景文. 苦碟子结合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(13): 79.
- [79] 陈文军. 苦碟子联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清炎症因子及内皮素的影响 [J]. 中国药业, 2018, 27(6): 42-44.
- [80] 张灿云, 薛均来. 苦碟子注射液联合丁苯酞对急性脑梗死患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 2963-2966.
- [81] 徐敏, 许玉秋. 苦碟子注射液联合瑞舒伐他汀治疗急性脑梗死临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(9): 776-780.
- [82] 颜新, 邢斌. 王清任脑病学说临床发挥 [J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(1): 17-18.
- [83] 郑宏, 刘雪梅. 中风病毒损脑络与复杂网络性 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(1): 24-25.
- [84] Levard D, Buendia I, Lanquetin A, et al. Filling the gaps on stroke research: Focus on inflammation and immunity [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 649-667.
- [85] Clausen B H, Lambertsen K L, Babcock A A, et al. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 46.
- [86] 李岩, 孙景波, 华荣. 国医大师张学文教授毒瘀交夹论治中风病学术思想浅析 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 872-874.
- [87] 王永炎. 再度思考提高治疗脑血管病疗效的难点 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1164-1166.
- [88] 李俊芳. 醒脑静注射液的药理分析研究 [J]. 中国药物经济学, 2014, 9(1): 48-49.
- [89] Qu X Y, Zhang Y M, Tao L N, et al. Xingnaojing Injections protect against cerebral ischemia/reperfusion injury and alleviate blood-brain barrier disruption in rats, through an underlying mechanism of NLRP3 inflammasomes suppression [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(7): 498-505.
- [90] 徐波, 吴明瑞, 陶楨, 等. 醒脑静治疗急性重症颅脑损伤昏迷患者疗效及安全性的 Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 539-546.
- [91] 李萌青, 王宇, 张云云. 中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 1112-1116.
- [92] 韩先楚, 邹敬韬, 李璐, 等. 苦碟子治疗中枢神经系统疾病机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2222-2227.
- [93] Clarke M, Williamson P R. Core outcome sets and systematic reviews [J]. *Syst Rev*, 2016, 5: 11.

[责任编辑 潘明佳]