

• 循证医学与临床用药 •

三七类口服制剂治疗急性脑梗死的网状 Meta 分析

解小龙¹, 孟甜甜¹, 李婷婷¹, 杨琴瑜¹, 李明轩¹, 高颖^{1,2*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700

摘要: 目的 运用网状 Meta 分析法比较不同三七类口服制剂治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性。方法 系统检索中国知网数据库 (CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、PubMed、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库, 收集从建库至 2021 年 3 月, 4 种三七类口服制剂治疗急性脑梗死的随机对照试验, 经预先设定的纳排标准筛选后, 对纳入的文献进行资料提取, 采用 Cochrane 协作网研发的“偏倚风险评估工具”评价研究质量, 运用 STATA 16 软件进行网状 Meta 分析。结果 共纳入 29 项研究, 共 2787 例患者, 均为开放临床对照试验, 涉及西医常规治疗 (conventional Western medicine, CWM)、血栓通胶囊 (Xueshuantong Capsule, XC)、血塞通软胶囊 (Xuesaitong Soft Capsule, XSC)、三七通舒胶囊 (Sanqi Tongshu Capsule, STC)、复方血栓通胶囊 (Compound Xueshuantong Capsule, CXC) 5 种干预措施。网状 Meta 分析结果显示, 在改善临床总有效率方面, 当疗程≤15 d 时排序为: CWM+XC (85.7%) > CWM+CXC (61.9%) > CWM+STC (57.2%) > CWM+XSC (43.3%) > CWM (2.0%); 当疗程>15 d 时排序为: CWM+CXC (82.7%) > CWM+STC (66.1%) > CWM+XC (65.8%) > CWM+XSC (34.1%) > CWM (1.3%)。在降低神经功能缺损程度评分方面, 当疗程≤15 d 时排序为: CWM+CXC (88.8%) > CWM+XC (77.5%) > CWM+STC (51.1%) > CWM+XSC (20.3%) > CWM (12.3%); 当疗程>15 d 时排序为: CWM+XC (93.9%) > CWM+STC (70.2%) > CWM+CXC (43.9%) > CWM+XSC (32.2%) > CWM (9.8%)。在提高日常生活能力评分方面, 排序为: CWM+STC (70.1%) > CWM+XSC (68.6%) > CWM+XC (52.6%) > CWM+CXC (51.7%) > CWM (7.0%)。定性分析显示三七类口服制剂治疗急性脑梗死的不良反应发生率较低。结论 对于急性脑梗死患者, 三七类口服制剂联合西医常规治疗的疗效优于单纯西医常规治疗, 当治疗疗程较短时, 建议优先选择血栓通胶囊; 当治疗疗程较长时, 建议优先选择复方血栓通胶囊或三七通舒胶囊, 患者获益的可能性最大。但因纳入研究的文献质量不高, 故需要样本量更大、质量更高、设计更严格的随机对照试验作进一步论证。

关键词: 三七类口服制剂; 血栓通胶囊; 血塞通软胶囊; 三七通舒胶囊; 复方血栓通胶囊; 急性脑梗死; 网状 Meta 分析

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)14-4277-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.020

Panax notoginseng oral preparations for acute cerebral infarction: A network Meta-analysis

XIE Xiao-long¹, MENG Tian-tian¹, LI Ting-ting¹, YANG Qin-yu¹, LI Ming-xuan¹, GAO Ying^{1,2}

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

2. Institute for Brain Disorders, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To assess the clinical efficacy and safety of different *Panax notoginseng* oral preparations for acute cerebral infarction by using network Meta-analysis method. **Methods** Databases including CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, and Web of Science were searched to collect randomized controlled trials about four kinds of *P. notoginseng* oral preparations in treatment of patients with acute cerebral infarction from inception to March 2021. Studies were screened and extracted according to the pre-established inclusion and exclusion criteria. The Cochrane risk of bias assessment tool was used to evaluate the quality of studies, and STATA 16 software was used for the Meta-analysis of the data. **Results** A total of 29 studies

收稿日期: 2021-03-10

基金项目: 国家重点研发计划——中医药现代化专项 (2018YFC1705000, 2018YFC1705001)

作者简介: 解小龙 (1994—), 男, 硕士, 研究方向为中医药防治脑血管疾病的研究。E-mail: 1023764896@qq.com

*通信作者: 高颖 (1963—), 女, 博士生导师, 研究方向为中医药防治脑血管疾病的研究。E-mail: gaoying973@126.com

were included 2787 patients, of which were open-label controlled, involving conventional Western medicine (CWM), Xueshuantong Capsule (血栓通胶囊, XC), Xuesaitong Soft Capsule (血塞通软胶囊, XSC), Sanqi Tongshu Capsule (三七通舒胶囊, STC), and Compound Xueshuantong Capsule (复方血栓通胶囊, CXC). The results of network Meta-analysis showed that in terms of improving total effective rate, the ranking was CWM+XC (85.7%) > CWM+CXC (61.9%) > CWM+STC (57.2%) > CWM+XSC (43.3%) > CWM (2.0%) when the therapeutic duration was less than 15 d. However, the ranking was CWM+CXC (82.7%) > CWM+STC (66.1%) > CWM+XC (65.8%) > CWM+XSC (34.1%) > CWM (1.3%) when the therapeutic duration was more than 15 d. In terms of decreasing neurological deficit score, the ranking was CWM+CXC (88.8%) > CWM+XC (77.5%) > CWM+STC (51.1%) > CWM+XSC (20.3%) > CWM (12.3%) when the therapeutic duration was less than 15 d. When the therapeutic duration was more than 15 d, the ranking was CWM+XC (93.9%) > CWM+STC (70.2%) > CWM+CXC (43.9%) > CWM+XSC (32.2%) > CWM (9.8%). In terms of increasing the activity of daily living score, the ranking was CWM+STC (70.1%) > CWM+XSC (68.6%) > CWM+XC (52.6%) > CWM+CXC (51.7%) > CWM (7.0%). Qualitative analysis showed that the incidence of adverse reactions of *P. notoginseng* oral preparations combined with conventional Western medicine in the treatment of acute cerebral infarction was low. **Conclusion** For patients with acute cerebral infarction, the clinical efficacy of *P. notoginseng* oral preparations combined with conventional Western medicine was better than conventional Western medicine alone. XC was given priority when the therapeutic duration was short, and when the therapeutic duration was longer, it was recommended to choose CXC or STC. However, due to the low quality of studies, further large sample and high quality randomized controlled trials should be carried out.

Key words: *Panax notoginseng* oral preparations; Xueshuantong Capsule; Xuesaitong Soft Capsule; Sanqi Tongshu Capsule; Compound Xueshuantong Capsule; acute cerebral infarction; network Meta-analysis

脑梗死 (cerebral infarction) 是最常见的卒中类型, 占我国脑卒中的 69.6%~70.8%^[1-2]。急性脑梗死 (acute cerebral infarction) 一般指发病后 2 周内的脑梗死, 因其具有发病急、进展快、预后差的特点, 如未能及时治疗会严重损害神经功能, 导致患者出现运动功能障碍甚至死亡, 严重影响患者的身心健康和生活质量。

目前, 国际上针对急性脑梗死的治疗仍然以血管再通 (溶栓、血管内介入治疗) 为主^[3-4], 但由于受时间窗、费用及医疗水平等因素限制, 实际受益人群仍然很少。三七具有散瘀止血、消肿定痛的作用, 现代药理研究认为, 三七可以减少缺血性卒中的梗死面积, 具有抑制水肿、保护血脑屏障、减轻神经损伤、抑制相关炎症的作用^[5]。目前常用三七类口服制剂主要包括血栓通胶囊 (Xueshuantong Capsule, XC)、血塞通软胶囊 (Xuesaitong Soft Capsule, XSC)、三七通舒胶囊 (Sanqi Tongshu Capsule, STC)、复方血栓通胶囊 (Compound Xueshuantong Capsule, CXC) 等, 近年来被广泛应用于急性脑梗死, 并有大量临床试验证实其临床疗效及安全性。

目前虽有针对三七类口服制剂治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析^[6-9], 但存在以下不足之处: ①纳入的文献数量太少, 样本量不足, 临床异质性较大; ②多比较三七类注射液与常规治疗之间的临床疗效, 未比较口服制剂或将口服制剂笼统地归为

一类进行比较; ③只比较三七类口服制剂与常规治疗之间的疗效, 未进行各三七类口服制剂之间的优势对比。这均有可能导致临床医师无法对三七类口服制剂的治疗效果做出判断, 以致难以选择出治疗急性脑梗死的最佳方案。而网状 Meta 优势就在于其能将治疗同类疾病的不同干预措施进行量化的统计分析, 并对干预措施进行排序, 从而给出最佳干预措施, 因此, 本研究采用网状 Meta 分析方法, 对比各三七类口服制剂联合西医常规治疗在急性脑梗死的治疗中的有效性和安全性, 为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 PROSPERO 网上注册

撰写网状 Meta 计划书, 登陆 PROSPERO 官网进行研究注册, 并获得注册编号: CRD42020221673。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 限血栓通胶囊、复方血栓通胶囊、血塞通软胶囊、三七通舒胶囊 4 种三七类口服制剂治疗急性脑梗死的中、英文随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的研究。

1.2.2 研究对象 经头颅 CT/MRI 确诊为急性脑梗死的患者, 病程在 2 周以内, 未合并严重的心、肝、肾、血液等其他系统疾病。性别、年龄、族别无限制。

1.2.3 干预措施 对照组采用西医常规治疗 (conventional Western medicine, CWM) 联合安慰

剂或单用西医常规治疗,治疗组在西医常规治疗的基础上给予三七类口服制剂。治疗组和对照组西医常规治疗必须一致,疗程无限制。其中,西医常规治疗参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[3],包括静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板、抗凝、降纤、扩容、改善脑循环、营养神经、调脂、降压、降糖、康复等。

1.2.4 结局指标 主要结局指标为临床总有效率;次要结局指标包括:①治疗后的神经功能缺损评分;②治疗后的日常生活能力评分;③不良反应。包含其中 1 项结局指标即可。

1.3 排除标准

①重复发表或数据重复的研究;②数据不完整或有严重错误的研究;③无法获取全文的研究;④研究对象合并严重并发症或其他疾病的研究;⑤干预措施中包括非西医常规治疗的研究,如其他治疗脑卒中的中药制剂、针灸等。

1.4 检索方法及策略

系统检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库。检索年限为建库到 2021 年 03 月。根据不同数据库情况,选择主题词与自由词检索。中文检索词为“脑梗死”“脑梗”“腔隙性脑梗”“腔梗”“脑栓塞”“脑血栓”“卒中”“中风”“脑缺血”“脑血管病”“血栓通胶囊”“复方血栓通胶囊”“血塞通软胶囊”“三七通舒胶囊”“随机对照试验”。英文检索词为“brain infarction”“cerebral infarction”“stroke”“brain embolism”“ischemic stroke”“cerebrovascular disorders”“Xueshuantong Capsule”“Compound Xueshuantong Capsule”“Xuesaitong Soft Capsule”“Sanqi Tongshu Capsule”“RCT”。

1.5 文献筛选与资料提取

将检索的文献题录导入 NoteExpress 3.2 文献管理系统中进行查重,首先排除重复文献。再由 2 位研究者根据已制定的纳入和排除标准,独立进行文献筛选和资料提取。对最终纳入文献进行资料提取,如有分歧,则通过讨论或咨询第 3 方确定。提取内容包括:①纳入研究的基本信息,如第一作者、发表年份等;②研究对象的基本特征,如治疗组和对照组的人数、性别组成、平均年龄、干预措施、疗程等;③本研究所关注的结局指标和结果测量数据;

④偏倚风险评价的关键因素。

1.6 方法学评价

由 2 位研究者分别采用 Cochrane 协作网研发的“偏倚风险评估工具”^[10]评价纳入研究的质量,内容包括:①随机分配方法;②分配隐藏;③对患者、实施人员实施盲法;④对结局评估者实施盲法;⑤结局数据的完整性;⑥选择性报告;⑦其他偏倚。每一项可被评为“低风险”“高风险”或“风险不确定”。研究者独立完成并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或咨询第 3 方确定。

1.7 统计学分析

本研究应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行方法学评价。基于多变量框架下使用频率学进行网状 Meta 分析,应用 STATA 16 软件依据多元回归思想开发出的 network 与 mvmeta 2 个程序包进行统计分析^[11-12]。(1)绘制证据网络图表明各干预措施之间的比较关系^[13],并根据各干预措施之间是否有闭合环,决定是否需要不一致性检测。(2)进行网状 Meta 分析,计量资料采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD),计数资料采用比值比(odds ratio, OR),各效应量均采用 95%可信区间(confidence interval, CI)表示,其中,OR 的 95% CI 不跨过效应线 1、SMD 的 95% CI 不跨过效应线 0,则提示 $P < 0.05$,即差异具有统计学意义。计算得到各干预措施的累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA)值,根据 SUCRA 值预测干预措施之间的疗效排序,值越接近 100,说明干预措施越好。第(3)绘制“比较-校正”漏斗图识别是否存在小样本效应的证据。本研究严格按照系统评价和网状 Meta 分析优先报告条目(PRISMA extension for network Meta-analysis)进行报告^[14]。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照预先制定的检索策略,共检索相关文献 864 篇,通过查重、阅读题目和摘要后排除与本研究不符的文献 640 篇,初筛后符合标准的 224 篇文献下载全文,再经过阅读全文排除不符合纳入标准的文献 195 篇,最终纳入 29 篇文献,均为中文文献。见图 1。

2.2 纳入研究基本特征

共纳入 29 项研究,涉及 5 项干预措施,均为在中国进行的开放对照试验,且均为双臂 RCT。共计

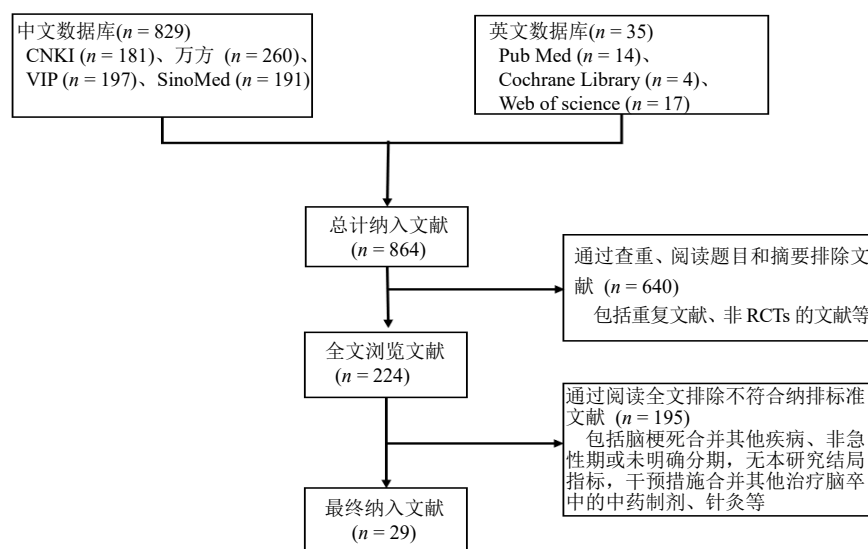


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2787 例受试者，其中试验组 1438 例，对照组 1349 例。受试者的年龄范围为 40~90 岁，男女比例为 1.30:1，所有研究的基线均有可比性，见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

纳入的 29 项研究在随机分配方法中，11 项研究^[15-16,27-28,31,35,37,39,41-43]采用随机数字表法，1 项研究^[25]采用系统随机化法，1 项研究^[23]采用不平衡指数最小的分配原则，均评为“低风险”；1 项研究^[34]采用按接诊顺序随机，评为“高风险”，其余 15 项研究^[17-22,24,26,29-30,32-33,36,38,40]未提及随机方案，均评为“风险不确定”；1 项研究^[37]报道未行分配隐藏，且为单盲，考虑结局可能因此受到影响，故评为“高风险”，其余 28 项研究^[15-36,38-43]均未报告分配隐藏、盲法设置，均评为“风险不确定”；所有研究^[15-43]数据完整，无报告选择性报告及其他偏倚，均评为“低风险”。见图 2。

2.4 直接 Meta 分析

证据网络图中的圆点代表各种干预措施，圆点的大小代表各种干预措施最终纳入的总研究组数，两点间的线条代表 2 个干预措施之间存在直接比较，线条的粗细代表最终纳入研究的数量，对未相连的圆点须进行间接比较分析。

结果显示，各干预措施关系证据网络图均为以西医常规治疗为中心，呈现 5 个干预措施节点的星状结构，无闭合环，因此，无需进行不一致性检测。见图 3。

27 项研究^[15-22,24-40,42-43]报道了临床总有效率，

总臂数共计 54，患者共 2577 例，CWM+STC vs CMC 的研究数目最多（共 15 个），CWM 的样本量最多（共 1269 例）。

19 项研究^[15-18,20,22-23,25-27,30,32-33,36-37,40,42-43]报道了神经功能缺损评分，总臂数共计 38，患者共 1976 例，CWM+STC vs CMC 的研究数目最多（共 8 个），CWM 的样本量最多（共 951 例）。

10 项研究^[15-16,23,27,30,32,37,40,42-43]报道了日常生活能力评分，总臂数共计 20，患者共 1084 例，CWM+STC vs CMC 和 CWM+CXC vs CMC 的研究数目最多（各 3 个），CWM 的样本量最多（共 515 例）。

2.5 网状 Meta 分析

2.5.1 临床总有效率 共 27 项研究^[15-22,24-40,42-43]报道了三七类口服制剂治疗急性脑梗死的临床总有效率。其中，23 项研究^[15-18,21-22,24-26,28,30-40,42-43]参照全国第四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》^[44]中的临床疗效评定分级标准作为疗效评定的依据；4 项研究^[19-20,27,29]参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[45]中的中医证候疗效判定作为疗效评定的依据。临床总有效率 = (痊愈例数 + 显效/显著进步例数 + 有效/进步/好转例数) / 总例数。考虑到脑梗死分期特点、目前我国的医保政策及医生用药习惯，分为疗程 ≤ 15 d 和 > 15 d 2 个亚组。见表 2。

当疗程 ≤ 15 d 时，与西医常规治疗相比，CWM+CXC [OR=3.16, 95% CI (1.03, 9.69), $P<0.05$]、CWM+XC [OR=5.28, 95% CI (1.89, 14.77), $P<$

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入文献	n/例		(男/女)/例		年龄/岁		干预措施		疗程/d	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
赵梦杨 ^[15]	46	46	26/20	24/22	41~66 53.46±6.22	40~66 53.07±6.46	CWM+XC	CWM	14	①②③
梁慧丽等 ^[16]	57	56	33/24	31/25	52~72 61.8±3.6	53~71 62.1±3.8	CWM+XC	CWM	7	①②③
王秋茹等 ^[17]	42	44	25/17	27/17	67.4±6.6	65.6±6.3	CWM+XC	CWM	30	①②
张宇明 ^[18]	40	40	52/28		55~79, 平均 66.2		CWM+XC	CWM	15	①②
陈波 ^[19]	41	41	22/19	24/17	38~80 59.78±8.50	39~82 60.12±8.26	CWM+XSC	CWM	60	①
李薇等 ^[20]	40	40	22/18	20/20	45~73 60.67±6.79	46~75 61.37±7.18	CWM+XSC	CWM	56	①②④
郭自清等 ^[21]	57	55	30/27	28/27	50~75 62.7±10.1	52~74 61.1±9.8	CWM+XSC	CWM	14	①④
钟尚乾等 ^[22]	108	96	66/42	68/28	45~77 54±7	42~75 53±8	CWM+XSC	CWM	56	①②
刘远洪等 ^[23]	100	50	48/52	21/29	40~76	45~72	CWM+XSC	CWM	14	②③
陈敬阳等 ^[24]	68	68	44/24	46/22	56~89 66.00±7.28	57~86 67.00±6.78	CWM+XSC	CWM	14	①②
雷小娟等 ^[25]	41	41	23/18	26/15	57.90±5.36	58.77±6.05	CWM+STC	CWM	15	①②
田永青等 ^[26]	43	42	25/18	24/18	45~78 61.55±5.30	45~77 61.43±5.24	CWM+STC	CWM	28	①②④
王金梅等 ^[27]	62	62	33/29	35/27	55~78 66.82±7.15	57~79 67.30±7.22	CWM+STC	CWM	28	①②③
魏东生等 ^[28]	30	30	18/12	19/11	42~70 58.3±5.6	41~72 58.7±5.2	CWM+STC	CWM	28	①④
曹利利 ^[29]	28	29	18/10	17/12	40~75		CWM+STC	CWM	28	①④
苟吉玉等 ^[30]	48	48	25/23	26/22	46~80 66.45±7.38	45~79 66.47±7.39	CWM+STC	CWM	28	①②③④
王舒梅等 ^[31]	36	36	20/16	19/17	59.6±4.9	60.3±5.2	CWM+STC	CWM	28	①④
杨红彦等 ^[32]	40	36	20/20	18/18	75~89 80.0±7.0	76~90 81.0±6.0	CWM+STC	CWM	14	①②③④
张磊等 ^[33]	36	33	20/16	17/16	52~75	53~76	CWM+STC	CWM	28	①②④
黎春红等 ^[34]	48	48	56/40		41.2~72.5 (68.2±6.5)		CWM+STC	CWM	28	①④
魏丽萍 ^[35]	72	64	28/24	36/28	57.6±5.2	61.8±3.7	CWM+STC	CWM	28	①④
朱敏姿等 ^[36]	56	50	30/26	26/24	42~80 58.68±6.32	41~83 59.76±7.58	CWM+STC	CWM	28	①②④
韦永胜等 ^[37]	40	40	28/12	22/18	42~78 59.3±8.6	45~75 61.5±9.1	CWM+STC	CWM	28	①②③④
廖裕洲等 ^[38]	35	33	19/16	17/16	48~76 平均 66.4	47~78 平均 65.2	CWM+STC	CWM	28	①
王淑贞等 ^[39]	36	32	20/16	18/13	59.6±4.9	61.8±3.7	CWM+STC	CWM	28	①④
刘洋等 ^[40]	50	50	29/21	26/24	65~75 68.90±1.30	65~75 68.89±1.37	CWM+CXC	CWM	14	①②③④
吕秀武等 ^[41]	30	30	18/12	17/13	54~77 68.92±4.38	52~79 69.92±4.46	CWM+CXC	CWM	60	④
胡伟等 ^[42]	60	60	28/32	31/29	45~75 56.3±3.2	43~75 56.2±3.7	CWM+CXC	CWM	28	①②③
王志庆 ^[43]	48	49	29/10	27/22	79.1±5.3	80.5±5.9	CWM+CXC	CWM	30	①②③

T-试验组 C-对照组 CMT-西医常规治疗 XC-血栓通胶囊 XSC-血塞通软胶囊 STC-三七通舒胶囊 CXC-复方血栓通胶囊 ①临床总有效率 ②神经功能缺损评分 ③日常生活能力评分 ④不良反应

T-treatment group C-control group CWM-conventional Western medicine XC-Xueshuantong Capsule XSC- Xuesaitong Soft Capsule STC-Sanqi Tongshu Capsule CXC-Compound Xueshuantong Capsule ①total effective rate ②neurological deficit score ③activity of daily living scale ④adverse reaction

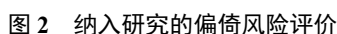
[illegible]

图 3 证据网络图

Fig. 3 Evidence network diagram

当疗程>15 d时,与西医常规治疗相比,CWM+CXC [OR=4.10, 95% CI (1.65, 10.16), $P<0.05$]、CWM+XC [OR=3.10, 95% CI (1.00, 9.67), $P<0.05$]、CWM+STC [OR=3.00, 95% CI (2.12, 4.24), $P<0.05$] 和 CWM+XSC [OR=1.86, 95% CI (1.01, 3.43), $P<0.05$] 均在提高急性脑梗死患者的临床总

2.5.2 神经功能缺损评分 共19项^[15-18,20,22-27,30,32-33,36-37,40,42-43]

研究报道了三七类口服制剂治疗急性脑梗死的神经

研究以全国第四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》为依据。根据疗程的不同,分为疗程 ≤ 15 d 和 > 15 d 2 个亚

表 2 三七类口服制剂治疗急性脑梗死的网状 Meta 分析结果

Table 2 Results of network Meta-analysis of *Panax notoginseng* g oral preparations in treatment of acute cerebral infarction

干预措施	临床总有效率 OR (95% CI)		神经功能缺损评分 SMD (95% CI)		日常生活能力评分 SMD (95% CI)
	疗程≤15 d	疗程>15 d	疗程≤15 d	疗程>15 d	
CWM+CXC vs CWM	3.16 (1.03, 9.69)*	4.10 (1.65, 10.16)*	-1.87 (-3.32, -0.41)*	-0.78 (-2.19, 0.63)	1.20 (-0.48, 2.87)
CWM+XC vs CWM	5.28 (1.89, 14.77)*	3.10 (1.00, 9.67)*	-1.42 (-2.25, -0.58)*	-2.68 (-4.72, -0.64)*	1.24 (-0.81, 3.29)
CWM+STC vs CWM	2.92 (1.05, 8.15)*	3.00 (2.12, 4.24)*	-0.77 (-1.80, 0.25)	-1.45 (-2.28, -0.63)*	1.77 (0.08, 3.46)*
CWM+XSC vs CWM	2.24 (0.95, 5.27)	1.86 (1.01, 3.43)*	-0.10 (-1.10, 0.90)	-0.49 (-1.90, 0.91)	1.74 (-0.31, 3.79)
CWM+CXC vs CWM+XC	0.60 (0.13, 2.74)	1.32 (0.31, 5.66)	-0.45 (-2.13, 1.23)	1.90 (-0.58, 4.38)	-0.04 (-2.69, 2.61)
CWM+CXC vs CWM+STC	1.08 (0.24, 4.94)	1.37 (0.52, 3.61)	-1.10 (-2.87, 0.68)	0.67 (-0.96, 2.31)	-0.57 (-2.96, 1.81)
CWM+CXC vs CWM+XSC	1.41 (0.34, 5.78)	2.21 (0.74, 6.60)	-1.77 (-3.53, 0.00)*	-0.29 (-2.28, 1.70)	-0.54 (-3.19, 2.11)
CWM+XC vs CWM+STC	1.81 (0.42, 7.73)	1.03 (0.32, 3.40)	-0.64 (-1.97, 0.68)	-1.22 (-3.42, 0.98)	-0.53 (-3.19, 2.12)
CWM+XC vs CWM+XSC	2.36 (0.62, 9.00)	1.67 (0.46, 6.07)	-1.32 (-2.62, -0.01)*	-2.18 (-4.66, 0.29)	-0.50 (-3.40, 2.40)
CWM+STC vs CWM+XSC	1.31 (0.34, 4.97)	1.61 (0.80, 3.26)	-0.67 (-2.10, 0.76)	-0.67 (-2.31, 0.96)	0.03 (-2.62, 2.69)

*表示差异有统计学意义

*denotes statistically significant difference

组。见表 2。

当疗程≤15 d 时，与西医常规治疗相比，CWM+CXC [SMD=-1.87, 95% CI (-3.32, -0.41), $P<0.05$] 和 CWM+XC [SMD=-1.42, 95% CI (-2.25, -0.58), $P<0.05$] 在降低患者神经功能缺损评分方面差异均具有统计学意义。4 种口服制剂联合西医常规治疗两两比较发现，与 CWM+XSC 相比，CWM+CXC [SMD=-1.77, 95% CI (-3.53, -0.00), $P<0.05$] 和 CWM+XC [SMD=-1.32, 95% CI (-2.62, -0.01), $P<0.05$] 在降低患者神经功能缺损评分方面差异具有统计学意义。

当疗程>15 d 时，与西医常规治疗相比，CWM+XC [SMD=-2.68, 95% CI (-4.72, -0.64), $P<0.05$] 和 CWM+STC [SMD=-1.45, 95% CI (-2.28, -0.63), $P<0.05$] 在降低患者神经功能缺损评分方面差异均具有统计学意义。4 种口服制剂联合西医常规治疗两两比较发现，差异无统计学意义。

2.5.3 日常生活能力评分 共 10 项^[15-16,23,27,30,32,37,40,42-43] 研究报道了三七类口服制剂治疗急性脑梗死的日常生活能力评分。其中，9 项研究^[15-16,23,30,32,37,40,42-43] 以 Barthel 指数 (Barthel index, BI) 为依据；1 项研究^[27] 以脑卒中影响量表 (stroke impact scale, SIS) 为依据。与西医常规治疗相比，CWM+STC [SMD=1.77, 95% CI (0.08, 3.46), $P<0.05$] 在提高急性脑梗死患者日常生活能力评分方面差异具有统计学意义。4 种三七类口服制剂联合西医常规治疗两两

比较发现，差异无统计学意义。见表 2。

2.6 不良反应

纳入 29 项研究，18 项研究^[20-21,23-24,26,28-37,39-41] 报道了不良反应发生情况。其中，8 项^[20-21,23-24,29,33,37,40] 研究试验组和对照组均无不良反应发生，其余 10 项研究^[26,28,30-32,34-36,39,41] 共报道了 45 例不良反应，主要为 CWM+STC vs CWM 和 CWM+CXC vs CWM。不良事件包括胃肠道反应，如恶心、呕吐、胃部不适、便秘、腹痛等；自主神经功能神经紊乱症状，如头晕、心悸；其他如皮疹、关节痛等。仅 4 项研究^[31,35,36,39] 提及针对不良反应的处理措施。见表 3。

2.7 各结局指标治疗措施比较结果

根据各结局指标的 SUCRA 值，对各干预措施疗效进行排序，见图 4。

在改善临床总有效率方面，当疗程≤15 d 时排序为 CWM+XC (85.7%)>CWM+CXC (61.9%)>CWM+STC (57.2%)>CWM+XSC (43.3%)>CWM (2.0%)；当疗程>15 d 时排序为 CWM+CXC (82.7%)>CWM+STC (66.1%)>CWM+XC (65.8%)>CWM+XSC (34.1%)>CWM (1.3%)。

在降低神经功能缺损程度评分方面，当疗程≤15 d 时排序为 CWM+CXC (88.8%)>CWM+XC (77.5%)>CWM+STC (51.1%)>CWM+XSC (20.3%)>CWM (12.3%)；当疗程>15 d 时排序为 CWM+XC (93.9%)>CWM+STC (70.2%)>

表 3 不良反应发生情况

Table 3 Incidences of adverse reactions

文献	干预措施	试验组	对照组	处理措施
田永青等 ^[26]	CWM+STC vs CWM	1 例恶心、呕吐；1 例头晕； 1 例皮疹	1 例恶心、呕吐；1 例心悸	未提及
魏东生等 ^[28]	CWM+STC vs CWM	3 例恶心；4 例呕吐；2 例 胃部不适；3 例便秘	1 例恶心；2 例呕吐；1 例 胃部不适；1 例便秘	未提及
苟吉玉等 ^[30]	CWM+STC vs CWM	2 例恶心	3 例头晕	未提及
王舒梅等 ^[31]	CWM+STC vs CWM	1 例胃部不适及恶心	—	改试验药物为餐后 30 min 服用，症状消失
杨红彦等 ^[32]	CWM+STC vs CWM	2 例胃肠道轻微不适	—	未提及
黎春红等 ^[34]	CWM+STC vs CWM	2 例胃肠道反应；1 例过敏 性荨麻疹	1 例胃肠道反应	未提及
魏丽萍 ^[35]	CWM+STC vs CWM	4 例轻度胃部不适及恶心	—	改试验药物为餐后 30 min 服用，症状消失
朱敏姿等 ^[36]	CWM+STC vs CWM	2 例胃部不适及恶心	—	改试验药物为餐后 30 min 服用，症状消失
王淑贞等 ^[39]	CWM+STC vs CWM	2 例轻度胃部不适及恶心	—	改试验药物为餐后 30 min 服用，症状消失
吕秀武等 ^[41]	CWM+CXC vs CWM	2 例腹痛	1 例关节痛	未提及

CWM+CXC (43.9%) > CWM+XSC (32.2%) > CWM (9.8%)。

在提高日常生活能力评分方面，排序为 CWM+STC (70.1%) > CWM+XSC (68.6%) > CWM+XC (52.6%) > CWM+CXC (51.7%) > CWM (7.0%)。

2.8 小样本效应评估

对所纳入研究的各结局指标进行比较-校正漏斗图的绘制，见图 5，可以看出漏斗图较不对称，考虑研究间可能存在小样本效应或发表偏倚。

3 讨论

3.1 有效性评价

脑梗死是由于局部脑组织血液供应障碍，而引起以神经功能缺损症状为主的一种疾病。缺血再灌注损伤是急性脑梗死重要的发病过程，通过能量供应障碍、钙超载、氧化应激反应、炎症反应和细胞凋亡等，持续造成神经血管单元缺血、缺氧性坏死^[46]。

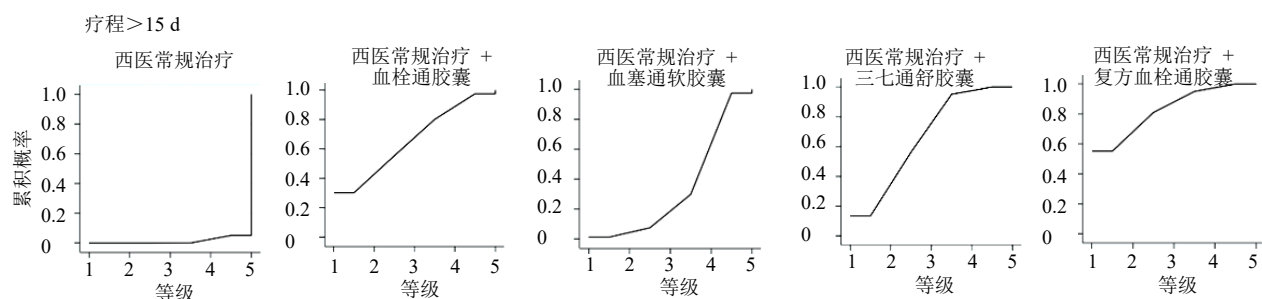
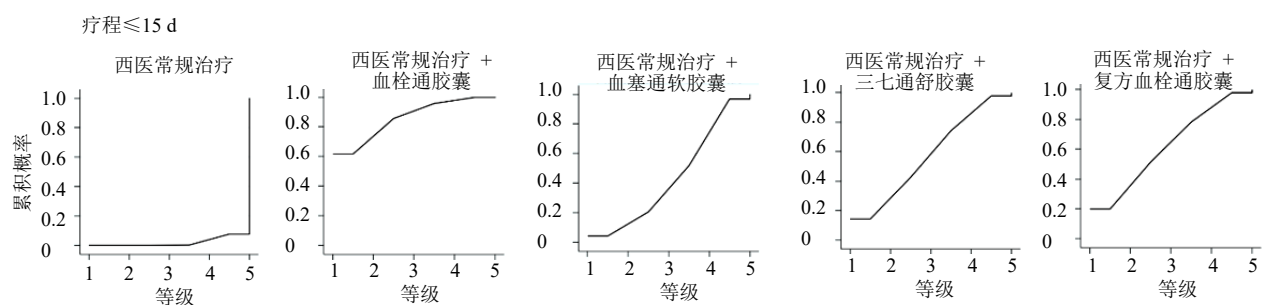
本研究应用网状 Meta 分析的方法，初步证实针对急性脑梗死，相较于单纯西医常规治疗，4 种三七类口服制剂联合西医常规治疗在改善患者临床总有效率、降低神经功能缺损评分和提高日常生活能力评分方面均具有显著疗效，但 4 种制剂之间的

差异并不显著。

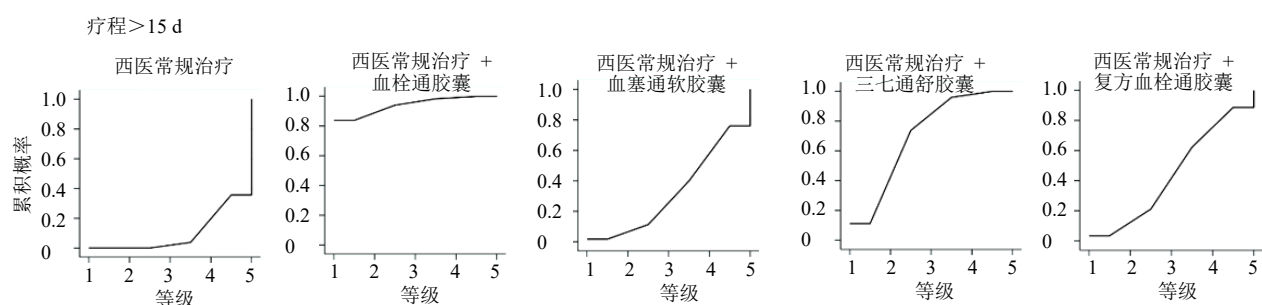
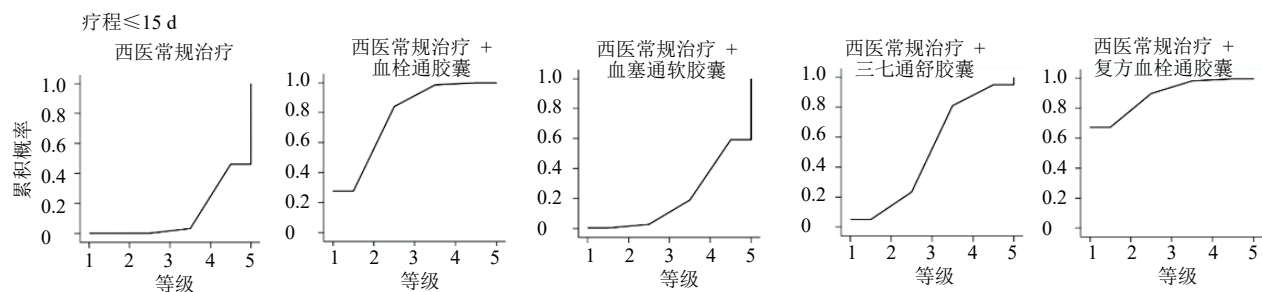
通过间接比较 4 种三七类口服制剂的效果，为临床急性脑梗死的治疗提供新的思路和循证依据。本研究的结果显示，在提高临床总有效率方面，西医常规治疗联合使用复方血栓通胶囊效果最佳，当治疗疗程较短时，联合使用血栓通胶囊效果最佳；在降低神经功能缺损评分方面，因当疗程 > 15 d 和 ≤ 15 d 时，分别仅纳入 1 项血栓通胶囊和复方血栓通胶囊的研究，考虑纳入文献数较少且文献质量不高，故可认为西医常规治疗联合使用三七通舒胶囊效果最佳，当治疗疗程较短时，联合使用血栓通胶囊效果最佳。在提高日常生活能力评分方面，西医常规治疗联合使用三七通舒胶囊效果最佳。综上，在急性脑梗死的治疗中，若治疗疗程较短时，可优先考虑选择血栓通胶囊；当治疗疗程较长时，可优先考虑选择复方血栓通胶囊或三七通舒胶囊。

血栓通胶囊和三七通舒胶囊均是以三七为原料提取制成的。其中，血栓通胶囊主要活性成分均是三七总皂苷。研究表明^[47-48]，三七总皂苷具有清除自由基及抗氧化应激、抑制炎症因子、阻滞钙离子通道、改善微循环及能量代谢等作用，对脑梗死具有较好的治疗效果。

临床总有效率



神经功能缺损评分



日常生活能力评分

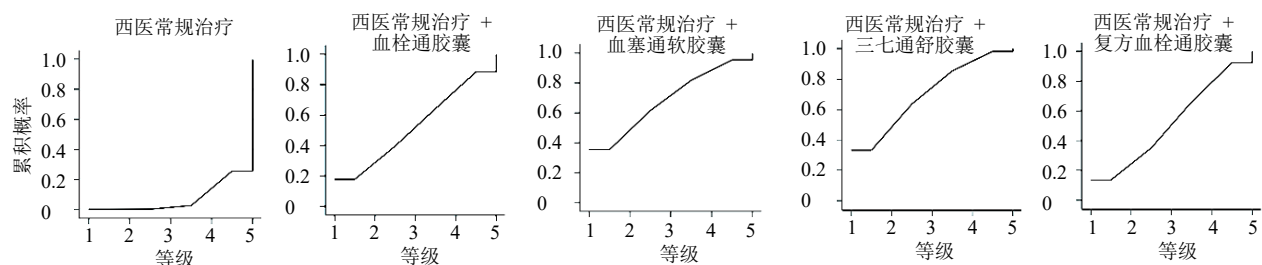


图 4 SUCRA 图

Fig. 4 SUCRA ranking plots

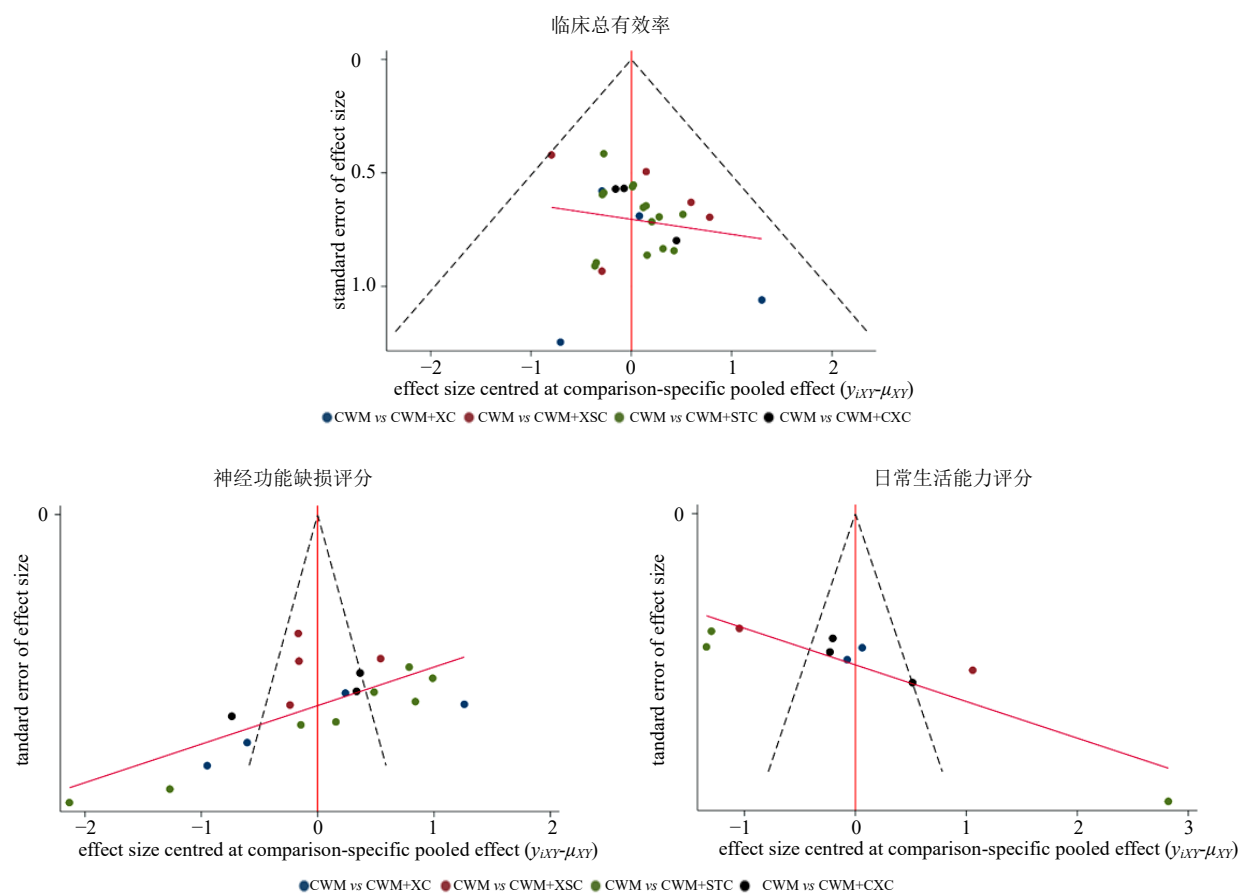


图 5 比较-校正漏斗图

Fig. 5 Comparison-correction funnel plots

三七通舒胶囊的主要活性成分是三七三醇皂苷，是三七活血化瘀功能的物质基础，其主要通过阻断钙离子通道、抑制血小板聚集、增强纤溶系统活性等发挥对脑梗死的治疗作用^[49]，又因其具有增加脑组织对缺血的耐受性，减少再发致死性缺血性脑损伤的作用^[50]，考虑可能有益于脑梗死的二级预防，故疗程较长时可考虑使用三七通舒胶囊。

复方血栓通胶囊为中药复方制剂，现代研究表明^[42-43]，其可通过抑制血小板聚集，提高纤维蛋白酶活性，从而减轻氧化应激反应对脑血管的损伤；通过降低血液黏稠度、调整血脂水平以及阻断钙离子通道促进脑神经的恢复。复方血栓通胶囊由三七、丹参、黄芪、玄参组成，其中三七、丹参活血化瘀，黄芪补气，玄参清热滋阴，全方共奏活血化瘀、益气养阴之效。中医学对于“中风”病的认识，多以“气虚为本，血瘀为标”为主，血瘀贯穿中风的始终，气虚作为中风发病之本，积极的扶助正气治疗对疾病远期预后具有重要影响^[51]，因此复方血栓通胶囊在疗程较长时使用可能会使患者获益。

三七类口服制剂可通过多靶点、多途径治疗急性脑梗死，起到改善脑部供血，修复神经功能，缩小梗死面积，改善临床预后等治疗效果，显示出了中医药的临床优势。

3.2 安全性评价

本研究所报告的不良反应均较轻，未对治疗造成影响，且尚无颅内出血等严重不良事件的报道，因此，可以认为三七类口服制剂治疗急性脑梗死的安全性较好。但因一部分试验未报道不良反应的发生情况，可能会对结果造成一定的影响，建议在今后的试验中规范对临床不良反应的报道以及加强对于试验药物安全性的监测，以便于对三七类中药制剂治疗急性脑梗死的安全性得出更为肯定的结果。

3.3 局限性及未来发展方向

本研究首次采用网状 Meta 分析方法比较 4 种三七类口服制剂治疗急性脑梗死的疗效差异，为三七类口服制剂治疗急性脑梗死的临床运用和疗效判断提供循证医学证据。然而本研究仍存在一定的

局限性：①纳入的所有研究均为阳性结果，未见阴性结果，存在一定的发表偏倚。②所纳入研究的实施、发表均在中国，存在一定的地域及语言偏倚。③纳入的研究质量不高，多数研究未写明随机序列产生的方法，大部分研究均未报道随机隐藏、盲法设置，可能会影响结果的可靠性；④各研究间存在的异质性的潜在来源可能与各结局指标评定标准的不同、病情轻重、疗程长短及西医常规治疗中所使用的化学药种类不同有关。⑤缺乏不同中成药之间的直接对比研究，同时效应量的 95% CI 较宽，可能影响统计效能；⑥本研究的结局指标为替代指标，缺少与患者关系大、实用价值高的终点判定指标，如病死率或远期致残率。⑦纳入的研究中对不良事件的报道较少，安全性需进一步证实。

对今后的研究提示：①严格按照 RCT 的方法设计、实施和报告 RCT 的开展情况^[52]；②关注三七类口服制剂联合西医常规治疗在急性脑梗死患者的生存率、远期致残率及相关不良反应等结局指标；③关注不同三七类口服制剂在急性脑梗死治疗中的应用及疗效差异，尝试开展多个三七类中成药进行直接比较的 RCT；④尝试开展基于真实世界的三七类口服制剂疗效特点和优势人群的研究，以期临床精准辨治及后续研究方向提供指导；⑤充分考虑中医药特点，将中医诊断标准，特别是病证分型纳入到研究的诊断标准中，以期获得更符合中医学领域的高质量研究^[53]；⑥参照国际公认的 SPIRIT 声明，在试验开始实施之前进行方案的注册，通过注册后方可实施，同时应该严格按照 CONSORT 声明对结局进行规范的报告^[54-55]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Powers W J, Derdeyn C P, Biller J, *et al.* 2015 American heart association/American stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 3020-3035.
- [5] 梁萍, 蒙兰青. 三七治疗缺血性脑卒中药理机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(16): 95-98.
- [6] 齐家. 三七制剂治疗急性中风临床疗效的系统评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [7] 张珊珊. 基于系统评价比较三七制剂在不同类型中风中的疗效优势 [J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(2): 91-93.
- [8] 马丽虹, 李冬梅, 李可建. 口服三七制剂治疗缺血性中风急性期临床疗效的系统评价 [J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(1): 4-5.
- [9] 李可建. 三七制剂治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价 [J]. *临床荟萃*, 2007, 22(1): 1-5.
- [10] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [11] 田金徽, 李伦, 杨克虎. 频率统计方法网状 Meta 分析在 STATA 软件中的实现 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(6): 472-474.
- [12] 曾宪涛, 徐畅, 张超, 等. 网状 Meta 分析在 Stata 软件中的实现 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(11): 1387-1391.
- [13] 张超, 徐畅, 曾宪涛. 网状 Meta 分析中网状关系图的绘制 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(11): 1382-1386.
- [14] Hutton B, Salanti G, Caldwell D M, *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11): 777-784.
- [15] 赵梦杨. 血栓通胶囊联合丁苯酞治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(2): 109-110.
- [16] 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.
- [17] 王秋茹, 李会仓, 吕昕, 等. 血栓通胶囊对进展性脑梗死病人临床疗效和神经功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(24): 3199-3201.
- [18] 张宇明. 血栓通胶囊治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. *现代保健·医学创新研究*, 2008, 5(9): 10-11.
- [19] 陈波. 血塞通软胶囊联合他汀类药物在急性缺血性脑卒中患者中的应用观察 [J]. *首都食品与医药*, 2020, 27(21): 72.
- [20] 李薇, 魏毅. 血塞通软胶囊联合阿托伐他汀应用于急性缺血性中风患者的疗效观察 [J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(4): 405-407.
- [21] 郭自清, 柳四新, 陈雪莲, 等. 血塞通软胶囊联合奥扎

- 格雷钠治疗急性脑梗死 112 例疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(3): 162-163.
- [22] 钟尚乾, 张焕风, 黄永禄, 等. 血塞通软胶囊治疗急性脑梗死及对血液流变学的影响 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8(1): 68-69.
- [23] 刘远洪, 葛晓航, 梁金花, 等. 血塞通软胶囊治疗急性脑梗死 100 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(4): 51.
- [24] 陈敬阳, 韩晶. 血塞通软胶囊配合亚低温疗法治疗缺血性脑卒中 68 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(3): 64-65.
- [25] 雷小娟, 杨国东, 程相杰. 三七通舒胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的效果及对患者神经功能、脑血管储备能力的影响 [J]. 中国实用医刊, 2020(6): 114-117.
- [26] 田永青, 霍金莲, 赵雄飞, 等. 三七通舒胶囊联合神经节苷脂治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3232-3235.
- [27] 王金梅, 石富铭. 三七通舒胶囊联合 rt-PA 对 CI 患者脑电图和神经功能的影响 [J]. 西南国防医药, 2019, 29(3): 332-334.
- [28] 魏东生, 邵卫, 张忠文, 等. 三七通舒胶囊结合阿魏酸钠治疗急性缺血性脑血管病的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(12): 75-76.
- [29] 曹利利. 三七通舒胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [30] 苟吉玉, 余松. 三七通舒胶囊联合阿魏酸钠治疗急性缺血性脑血管病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1896-1900.
- [31] 王舒梅, 迟兰芹. 三七通舒胶囊辅助治疗急性脑梗死 [J]. 实用医药杂志, 2014, 31(10): 917-918.
- [32] 杨红彦, 邵桂军, 刘学源, 等. 三七通舒胶囊治疗急性脑梗死患者的疗效及血液流变学变化观察 [J]. 四川中医, 2014, 32(1): 152-154.
- [33] 张磊, 李浩, 魏俊. 三七通舒胶囊治疗脑梗死 36 例 [J]. 河南中医, 2014, 34(11): 2122-2123.
- [34] 黎春红, 周良斌. 三七通舒联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 基层医学论坛, 2012, 16(36): 4831-4832.
- [35] 魏丽萍. 三七通舒胶囊治疗脑梗死疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(15): 136.
- [36] 朱敏姿, 徐彬. 三七通舒胶囊在急性缺血性脑卒中治疗中的应用 [J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(11): 854-855.
- [37] 韦永胜, 黄雨兰. 三七通舒胶囊治疗缺血性脑卒中的临床疗效观察 [J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(2): 35-36.
- [38] 廖裕洲, 陈泓. 三七通舒胶囊治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 中外医疗, 2008, 27(32): 82.
- [39] 王淑贞, 迟兆富, 谭伍菊. 三七通舒胶囊治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(9): 856-857.
- [40] 刘洋, 陈冬, 祁江峡. 复方血栓通胶囊对氯吡格雷抵抗急性脑梗死的疗效及神经功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(12): 133-136.
- [41] 吕秀武, 陈朝进, 区健刚, 等. 复方血栓通胶囊联合阿托伐他汀钙胶囊对急性脑梗死患者血流变学及血脂代谢的影响 [J]. 北方药学, 2019, 16(11): 111-112.
- [42] 胡伟, 刘丹荣, 刘雨银, 等. 复方血栓通胶囊辅助缺血性脑卒中的疗效及其对神经功能和血清 PARK7、GFAP 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 116-118.
- [43] 王志庆. 复方血栓通胶囊治疗高龄急性脑梗死的临床疗效及其对血管内皮细胞功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(8): 114-117.
- [44] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中国实用内科杂志, 1997, 17(5): 381-383.
- [45] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 104.
- [46] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 196.
- [47] 宋达, 魏鑫, 袁云云, 等. 三七总皂苷治疗脑血管疾病研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(8): 129-132.
- [48] 王莹, 褚扬, 李伟, 等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1381-1392.
- [49] 黄永亮. 三七通舒胶囊抗缺血活性物质基础和作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [50] 周俊英, 刘小利, 罗祖明. 三七三醇皂苷增进大鼠脑缺血耐受的作用及对 GFAP 和 bFGF 表达的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(6): 489-492.
- [51] 辛喜艳, 高颖, 马斌, 等. 中风病气虚证与神经功能缺损程度及远期预后的关系研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1627-1631.
- [52] 王家良. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 149-158.
- [53] 李楠, 雷翔, 曹红波, 等. 网状 Meta 分析及其在中医药领域的应用 [J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1286-1289.
- [54] Chan A W, Tetzlaff J M, Altman D G, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(3): 200-207.
- [55] Schulz K F, Altman D G, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(5): 1063-1070.

[责任编辑 潘明佳]