

脉络宁注射液治疗脑梗死的系统评价*

【作者】 张俊英^{1,2} 程卫东¹ 拜争刚¹ 马斌² 卢建平¹

1 兰州大学基础医学院中西医结合研究所 (兰州 730000)

2 兰州大学循证医学中心 (兰州 730000)

【摘要】 目的 系统评价脉络宁治疗脑梗死的临床有效性和安全性。方法 应用 Cochrane 系统评价方法, 计算机检索 Cochrane 图书馆 (2009 年第 1 期)、PubMed (1966 - 2009.04)、EMbase (1974 - 2009.04)、CBM (1978 - 2009.04)、VIP (1989 - 2009.04)、CNKI (1994 - 2009.04)、万方数据库 (1997 - 2009.04), 收集所有脉络宁注射液治疗脑梗死的随机对照试验 (RCT) 及半随机对照试验 (q-RCT), 根据 Cochrane Handbook 5.0 质量评价标准评价, 用 RevMan 5.0 软件进行统计学分析。结果 6 个研究 (927 例) 符合纳入标准。仅 1 个研究报道了对照组 (复方丹参注射液) 中的恶化病例数, 原试验结果显示两组差异具有统计学意义。对 6 个研究的总有效率进行 Meta 分析显示, 治疗组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($RR = 1.20$, 95% $CI: 1.13 \sim 1.27$)。结论 脉络宁治疗脑梗死的总有效率明显高于复方丹参注射液, 但限于纳入研究方法学质量上的局限性, 本系统评价结果尚需要大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究进一步验证。

【关键词】 脉络宁注射液; 复方丹参注射液; 脑梗死; 系统评价

【文章编号】 1672-3384 (2010) -05-0049-05

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

脑梗死 (cerebral infarction, CI) 是由于供应脑部血液动脉出现动脉粥样硬化等自身病变使管腔狭窄、闭塞或在狭窄的基础上形成血栓, 造成脑局部急性血流中断, 缺血缺氧, 软化坏死, 出现相应的神经系统症状和体征^[1]。我国脑卒中发生率为 217/10 万, 其病死、病残率高达 24.15% ~ 81.16%, 其中以脑梗死为主^[2-3]。在我国, 一项多中心心血管病流行病学合作研究报告显示, 在各人群中, 脑梗死占 45.5% ~ 75.9%^[4], 且近年来脑梗死在脑卒中的比例呈上升趋势。

脉络宁注射液是由玄参、牛膝、红花、炮山甲、石斛等中药经化学提取后制备的复方注射液, 作为治疗脑梗死的中成药之一, 其具有促使纤溶活血化瘀、降低红细胞血小板聚集、扩血管、降压、疏通微循环等功能, 临床已广泛使用, 有关临床试验亦证实了其治疗脑梗死的有效性、安全性, 但这些研究的质量不一, 样本量较小, 试验设计有一定差异, 证

据强度不高, 本研究旨在用循证医学的方法, 全面收集国内外有关脉络宁注射液治疗脑梗死的随机对照试验 (RCT) 及半随机对照试验 (q-RCT) 进行系统评价, 对其临床疗效进行定量分析, 以期临床合理用药提供科学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 RCT 和 q-RCT。

1.1.2 研究对象 符合脑梗死诊断标准的患者 (不同诊断标准^[5-7]可能产生的临床异质性, 通过敏感性分析进一步探究)。

1.1.3 干预措施 治疗组给予脉络宁注射液治疗, 对照组给予复方丹参注射液, 其他治疗方案 2 组一致。

1.1.4 结局指标 ①死亡率或残疾率; ②总有效

* 基金项目: 兰州大学循证医学中心“循证医学研究生创新基金” (2008LDEBM-Y)

率;③不良反应。

采用下列一项或多项疗效判定指标的试验均被纳入:①按 1995 年第四届脑血管病学术会议通过的临床疗效评定标准^[8];②根据全国统一的《中风病中医诊断疗效标准》,采用积分法,以百分数评定疗效^[9]。

1.2 资料检索

计算机检索 Cochrane 图书馆(2009 年第 1 期)、PubMed(1966—2009.04)、EMbase(1974—2009.04)、CBM(1978—2009.04)、VIP(1989—2008.04)、CNKI(1994—2009.04)、万方数据库(1997—2009.04),中文检索词包括:脉络宁、复方丹参、脑梗死、脑缺血、脑卒中等;英文检索词包括:Mailuoning、Fufuang Danshen、ischemic stroke、cerebral infarction、cerebral infarction、cerebral apoplexy、stroke、randomized 等。RCT 检索遵循 Cochrane 系统评价手册 5.0 RCT 检索策略,其他检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整,所有检索策略通过多次预检索后确定。另外,用 Google、Scholar、Medical martix 等搜索引擎在互联网上查找相关的文献,追查已纳入文献的参考文献,与本领域的专家、通信作者等联系,以获取以上检索未发现的相关信息。

1.3 文献筛选

两位研究者交叉核对纳入研究的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的研究通过讨论或第 3 位研究者决定是否纳入。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。

1.4 资料提取和质量评价

两位评价员独立提取试验相关数据并交叉核对,主要包括:①一般资料:题目、作者姓名、发表日期和文献来源;②研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性及干预措施;③结局指标。

按照 Cochrane 评价手册 5.0 评价 RCT 质量的评价标准(随机分配方法;分配方案隐藏、对研究对

象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;结果数据的完整性:失访和退出)进行方法学质量评价。若纳入研究中失访人数 > 20%,要进一步分析失访的可能原因,并进行意向治疗(ITT)分析。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量;计量资料采用加权均数差(WMD),各效应量均以 95% CI 表示。各研究间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P > 0.05$ 和 $I^2 < 50\%$,采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析;如各研究间存在统计学异质性($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行分析。如果研究间存在明显的临床异质性,只对其进行描述性分析。必要时,采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

最初共检出 8 个文献^[11-18],经进一步阅读全文,排除了 1 个非随机对照试验的研究^[11],以及 1 个疗效指标不够明确的研究^[12],最终纳入 6 个 RCT(927 例)^[13-18]。

2.2 纳入研究特征(表 1)

6 个研究(927 例患者)均来自中国;3 个研究^[13,15,17]报告了轻、中、重型(度)病例的病例数;1 个研究^[13]借助 CT 检查按功能缺损程度分轻、中、重;1 个研究^[15]应用改良的爱丁堡+斯堪那维评分标准分为轻、中、重型;1 个研究^[17]按病情分为轻、中、重 3 度;2 个研究^[14,17]确诊时利用了 CT 和 MRI;3 个研究^[13,16,18]仅借助了 CT 检查;1 个研究^[15]未具体说明确诊时是否利用了 CT 和 MRI。

2 个研究^[13,15]治疗开始后的第 15 天判定疗效;1 个研究^[14]视病情 1~2 个疗程(14d 为一个疗程)后判定疗效;1 个研究^[16]治疗开始后第 15~22 天判定疗效;2 个研究^[17-18]未报道判定疗效的具体时间;1 个研究^[14]的疗效指标采用 1995 年第四次全国脑血管病学术会议评分和疗效判定标准;

表 1 纳入研究的特征

研究者	组别	病例数(n)	年龄(岁)	性别(男/女)	疗程(D)	干预措施
郭凤椅 ^[13]	治疗组	23	61.5	—	14	脉络宁注射液 20mL + 5% GS 500mL, qd
	对照组	23	60.5	17/6	14	复方丹参注射液 16mL + 5% GS 500mL, qd
许仁和 ^[14]	治疗组	46	63.28 ± 9.11	36/16	—	脉络宁注射液 30mL + 5% GS 或 NS, ivgtt, qd
	对照组	36	63.28 ± 9.11	28/8	—	复方丹参注射液 16mL + 5% GS 或 NS, ivgtt, qd
吴焕英 ^[15]	治疗组	60	59.5	43/17	15	脉络宁注射液 20mL + 500mL NS, ivgtt, qd
	对照组	60	58.3	44/16	15	复方丹参注射液 16mL + 500mL NS, ivgtt, qd
戴光华 ^[16]	治疗组	65	66.2	46/16	14	脉络宁注射液 20mL + 5% GS 250mL, ivgtt, qd
	对照组	52	65.1	37/15	14	复方丹参注射液 16mL + 5% GS 250mL, ivgtt, qd
刘春杰 ^[17]	治疗组	30	65	20/10	—	脉络宁注射液 40mL + 5% GS 250mL, ivgtt, qd
	对照组	30	66	18/12	—	复方丹参注射液 20mL + 5% GS 250mL, ivgtt, qd
李继英 ^[18]	治疗组	377	65.9 ± 2.32	217/165	14 ~ 28	大剂量(40mL)组 119 例, 中剂量(20mL)组 168 例, 小剂量(10mL)组 90 例, 均加 5% GS 或 NS(糖尿病患者)250 ~ 500mL, ivgtt, qd
	对照组	125	65.10 ± 2.37	75/50	14 ~ 28	复方丹参注射液 20mL + 5% GS 或 NS 250 ~ 500mL, ivgtt, qd

1 个研究^[15]的判效指标采用 1995 年第四届脑血管病学术会议通过的临床疗效评定标准;1 个研究^[17]的判效指标采用 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准;1 个研究^[18]的判效指标采用全国统一的《中风病中医诊断疗效标准》;2 个研究^[10, 13]未报道确切的判效指标。仅 1 个研究^[15]报道了治疗过程中的不良反应。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究的方法学质量评价见表 2。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

研究者	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	ITT 分析
郭凤椅 ^[13]	就诊顺序(半随机)	不清楚	不清楚	无	否
许仁和 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	无	否
吴焕英 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	无	否
戴光华 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	无	否
刘春杰 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	无	否
李继英 ^[18]	就诊顺序(半随机)	不清楚	不清楚	无	否

2.4 统计分析结果

2.4.1 总有效率 6 个研究^[13-18](n = 927)报道了总有效率, 异质性检验结果显示 $I^2 = 0\%$, $P =$

0.75, 故采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示: $RR = 1.20$, 95% CI: 1.13, 1.27, $P < 0.00001$, 具有统计学显著性差异(表 3)。

2.4.2 不良反应 仅有 1 个研究^[15]报道了不良反应, 主要表现为: 发热、皮疹、头痛。治疗期间治疗组发热 1 例, 皮疹 1 例, 头痛 1 例, 不影响继续治疗, 均未停止用药。

2.4.3 恶化 6 个研究中仅有 1 个研究^[15]报道了恶化病例, 对照组中有 8 例患者病情恶化。

2.4.4 死亡 6 个研究的临床试验均未有死亡病例。

3 讨论

脉络宁注射液为中药制剂, 药理学、药效学及动物实验研究证明: ①脉络宁注射液对血小板聚集和纤溶系统有影响, 能显著增强纤维蛋白的溶解活性, 亦可降低血浆纤维蛋白原含量, 可显著抑制可溶性纤维蛋白单体复合物释放纤维蛋白单体。②脉络宁注射液既可抑制血栓形成, 对已形成血栓也有溶解作用。③改善脑能量代谢^[17]。复方丹参注射液是由中药丹参和降香制成的针剂, 药理研究显示具有活血化瘀、对抗血管痉挛、改善微循环、改善组织血液供应的作用^[19], 还能改善血小板功能, 对

表 3 脉络宁注射液组与对照组治疗后总有效率的 Meta 分析*

研究者	实验组		对照组		权重(%)	相对危险度 RR	95% CI
	事件数	总数	事件数	总数			
刘春杰(2005)	28	30	22	30	6.9	1.27	1.01, 1.61
吴焕英(2003)	23	23	20	23	6.4	1.15	0.96, 1.37
戴光华(2000)	62	65	42	52	14.7	1.18	1.02, 1.36
李继英(1998)	56	60	42	60	13.2	1.33	1.11, 1.59
许仁和(2002)	361	377	102	125	48.2	1.17	1.08, 1.28
郭凤椅(2000)	43	46	30	36	10.6	1.12	0.95, 1.23
总和(95%)		610		326	100	1.20	1.13, 1.27

* 异质性检验: $P=0.75, I^2=0\%$; $RR=1.20, 95\% CI: 1.13-1.27, P<0.00001$

抗血小板活化因子引起的血小板聚集和血栓形成,降低血液黏稠度,促进纤溶,抑制血栓形成,且该药具有抗脂质过氧化损伤和清除自由基、抗缺血再灌注损伤、促进受损脑细胞恢复等作用^[20],目前对于急性缺血性卒中的治疗以复方丹参注射液应用最为广泛^[21]。

对脑卒中患者的预后指标中,死亡率或残疾率已成为目前国际公认的主要疗效判定指标之一,本系统评价的主要判定指标亦为随访期末的死亡率或残疾率,但纳入的 6 个研究缺乏对终点指标的报道,均报道了总有效率,Meta 分析结果显示,脉络宁注射液治疗脑梗死总有效率明显高于复方丹参注射液。仅 1 个 RCT 报道了不良反应,但不影响继续治疗。

本系统评价共纳入 6 个研究($n=927$),大多数研究方法学存在局限性。仅 2 个研究描述了具体的随机方法;无研究提及采用分配隐藏、盲法及提示纳入试验存在选择性偏倚的可能。

本系统评价存在的局限性:①脑卒中的自然恢复过程可持续到大于或等于发病后的 3~6 个月,本系统评价纳入研究多在一个疗程(14d)后测量疗效,未报道是否进行长期随访,因此这种治疗方法是否能改善脑梗死的愈后尚需进一步研究。②仅 1 个研究^[18]报道了量效关系:脉络宁注射液每日 40mL 为治疗的最佳剂量,但其他纳入研究的用

药剂量不统一,因此,脉络宁的适宜剂量还需进一步研究。③仅 1 个研究^[14]报道了实验室指标,其余研究均未提及实验室指标的改变,影响了评价结果的客观性。

因此,研究结果显示脉络宁注射液治疗脑梗死的总有效率高于复方丹参注射液,但由于纳入研究在方法学方面的诸多缺陷,在一定程度上降低了本系统评价结果的可靠性和全面性。在今后的研究中需要开展设计严格的长期随访的大样本随机对照试验,以终点指标结合实验室检测指标进行临床疗效的评价,且研究结果的报告应该符合 CONSORT 的规则,提供详尽的完全透明的研究信息以判断研究结果的真实性^[22],为临床提供科学的证据。

【参考文献】

- [1] 吴晓梅. 中西医结合治疗脑梗塞[J]. 中华临床医学研究杂志, 2006, 12: 1810-1811.
- [2] 程学铭. 脑血管病的流行病学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1993: 11-13.
- [3] 吴怀志, 陈方笔, 马勇, 等. 纳洛酮治疗脑梗死的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9: 653-655.
- [4] Zhang LF, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China[J]. Stroke, 2003, 34: 2091-2096.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.

平阳霉素临床应用进展

【作者】 毛根祥 蔡年生

中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所以 (北京 100050)

【摘要】 平阳霉素自上市 30 多年来已成为我国临床常用的抗癌药物,被广泛应用于治疗头颈部鳞癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌和宫颈癌等恶性肿瘤。近年来,平阳霉素在临床应用过程中有不少新的发现与扩展。本文综述了国内近 15 年来平阳霉素治疗良性瘤及良性病变方面的临床应用以及对其他一些恶性肿瘤如肝癌、绒癌、皮肤癌及肺癌的治疗效果。

【关键词】 平阳霉素; 临床应用; 良性瘤; 恶性肿瘤

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0053-05

中国医学科学院医药生物技术研究所以(原抗瘤素研究所)于 1969 年从浙江省平阳县土壤中分离获得一株链霉菌,经鉴定为轮枝链霉菌的一个新变种,定名为轮枝链霉菌平阳变种(*streptomyces. verticillus var. pingyangensis* var.),它所产生的具有抗肿瘤作用的抗生素定名为平阳霉素。临床研究证明,平

阳霉素是一种疗效好、毒性小的抗肿瘤新抗生素,对头颈部鳞癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌和宫颈癌等恶性肿瘤具有显著疗效^[1]。平阳霉素于 1978 年通过鉴定投产,1982 年获国家发明二等奖。1994 年即入选国家基本药物,并被收载于中国药典。30 多年来已成为我国临床常用的抗癌药物,被广泛应用

[6]孟家居. 第二次全国脑血管病会议对脑卒中临床研究工作的建议[J]. 中华神经精神科杂志,1988,21:57.

[7]王新德. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经精神科杂志,1988,6:60-63.

[8]全国第四届脑血管病学术会议. 全国第四届脑血管病学术会议通过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,1997,17:313.

[9]王新志,韩群英,陈贺华. 中华实用中风病大全[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:1037-1047

[10]Soares I,Carneiro AV. Intention-to-treat analysis in clinical trials: Principles and practical importance[J]. Rev Port Cardiol, 2002,21:1191-1198

[11]林令华,宋怀方,许金华,等. 脉络宁治疗老年急性脑梗塞的临床观察[J]. 医学信息,2001,14:606-607.

[12]耿宝剑. 脉络宁注射液治疗脑梗死 50 例临床疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2003,13:98-99.

[13]郭凤椅,倪永莲. 脉络宁治疗急性脑梗死 23 例临床疗效分析[J]. 中国民政医学杂志,2000,12:315

[14]许仁和. 脉络宁治疗脑梗塞临床疗效观察[J]. 中华实用中西医杂志,2002,2:1360-1361.

[15]吴焕英,王雪云. 脉络宁注射液治疗脑梗死临床疗效观察[J]. 中华今日医学杂志,2003,3:48-49.

[16]戴光华. 脉络宁治疗脑梗塞 65 例疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2000,9:602-603.

[17]刘春杰,董立琨,刘郁. 脉络宁注射液治疗急性脑梗塞疗效观察[J]. 中国医药研究,2005,3:350-352.

[18]李继英,汪琴,彭宇竹,等. 脉络宁注射液和复方丹参注射液治疗急性缺血性中风的疗效观察[J]. 中西医实用临床急救,1998,5:345-348.

[19]陈向荣,陆京伯,石汉平. 丹参的药理作用研究新进展[J]. 中国医院药学杂志,2001,21:44-45

[20]闵连秋,党立颖,马维艳,等. 复方丹参注射液治疗急性脑梗死的疗效及作用机理探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22:353-355

[21]舒建中,王恰如. 参麦注射液和复方丹参注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17:973-976,1035.

[22]Moher D, MSc The CONSORT Guidelines: improving the quality of research. Consolidated standards of reporting trials. Interview by Bonnie Horrigan[J]. Altern Ther Health Med, 2002,8:103-108.