

丹参酮 II A 治疗缺血性卒中急性期疗效评价*

马丽虹¹, 李冬梅², 李可建¹

(1. 山东中医药大学针灸推拿学院, 济南 250355; 2. 济南市中医医院老干部科, 250011)

摘要 **目的** 系统评价丹参酮 II A 疗缺血性卒中急性期的临床疗效与安全性。**方法** 搜集丹参酮 II A 治疗缺血性卒中急性期随机对照试验文献, 筛选合格研究, 采用 Jadad 评分法评价文献质量, 运用异质性检验、Meta 分析、敏感性分析等方法统计相关数据。**结果** 纳入符合标准研究 9 项。Meta 分析结果显示, 总有效率比较合并 RR(99% CI) 为 1.20 (1.10, 1.32), 需治疗的患者数(99% CI) 为 6.67(4.35, 12.5); 神经功能缺损评分、日常生活活动能力评分比较的 WMD (99% CI) 分别为 -3.82(-6.45, -1.19)、13.00(4.26, 21.74)。**结论** Meta 分析结果显示, 丹参酮 II A 可改善缺血性卒中急性期神经功能缺损, 提高患者日常生活活动能力, 安全性较高。

关键词 丹参酮 II A; 卒中, 缺血性; 急性期; 随机对照试验; 系统评价

中图分类号 R286; R971 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)11-01510-03

丹参是活血祛瘀中药, 从中提取的植物单体丹参酮 II A 被认为是丹参的有效活性成分之一。现代药理研究显示, 丹参酮 II A 具有抗血小板凝集、降低血液黏度、改善微循环作用。近年来, 有学者认为缺血性卒中急性期的病机是瘀血阻滞, 基于此, 结合现代药理研究成果, 丹参酮 II A 被广泛用于缺血性卒中急性期, 并开展了大量临床试验, 以评价其疗效与安全性。单项临床试验因结论信度、效度参差, 尤其是结论间方向性差异造成的矛盾, 使其论证强度受到抑制。鉴于此, 笔者通过系统评价丹参酮 II A 治疗缺血性卒中急性期的临床疗效及安全性, 以期为该药的临床应用提供更可靠证据。

1 资料与方法

1.1 研究资料 以“丹参 and 卒中”为基本检索策略, 在中国生物医学文献数据库、清华同方系列数据库、中国医用信息资源系统、Medline、Cochrane 图书馆检索相关研究(省略具体检索策略, 期限截至 2011 年 12 月)。

1.2 选择标准 纳入标准: ①随机对照试验; ②研究对象选用全国第四届(或第二届)脑血管病学术会议通过的卒中诊断标准, 并经 CT 或磁共振(MRI)确诊为缺血性卒中, 且病程 < 30 d; ③试验措施为丹参酮 II A; ④判效判定标准明确, 包括神经功能缺损改善情

况、不良事件发生、生活能力及生活质量改善等评价中的一项。排除标准: ①随机分组概念描述不正确, 如出现“随机设立”“随机单盲法分组”“随机选定”“随机抽样分组”等字样; ②半随机分组; ③出现干扰或沾染; ④相互对照; ⑤外伤、颅内血管畸形、脑动脉炎等所致的脑血管疾病。

1.3 文献质量评价标准 采用 Jadad 评分法评价纳入文献的质量, 描述随机方法、随机分配方案隐藏、盲法、盲法方案、意向分析 5 个方面, 每个方面 1 分, 得分 ≥ 3 分为高质量研究, 得分 < 3 分为低质量研究。

1.4 统计学方法 总有效率等计数资料选取相对危险度(RR)及率差(RD), 神经功能缺损评分等计量资料选取加权均数差(WMD), 均计算 99% 可信区间(99% CI)。采用异质性检验估计纳入研究是否来源于同一总体, 并根据此检验结果, 选择固定效应模型或随机效应模型对纳入研究进行合并统计分析。采用倒漏斗图估计发表偏倚。上述统计过程采用 Revman4.2.10。统计结果为阳性时, 手工计算需治疗患者数(NNT), 手工计算失效安全数估计统计结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究概述 共检索到丹参制剂治疗卒中的相关研究 1 696 项, 依据检索题录信息, 剔除明显不合格研究 354 项, 6 项研究未查及全文, 纳入待评价研究, 剩余研究查找原文 1 336 项。因设计方案为非随机对照试验、研究对象不符、试验措施不符、相互对照、综述、一稿两投等原因, 剔除不符合选择标准的研究 1 327 项, 9 项研究被纳入本系统评价^[1-9]。

所有纳入研究均在国内进行, 无临床多中心协作研究, 共纳入患者 835 例, 平均样本约 93 例, 总体情况

收稿日期 2012-04-21 修回日期 2012-05-27

基金项目 * 国家自然科学基金资助项目(30801458)

作者简介 马丽虹(1975-), 女, 山东曲阜人, 副教授, 硕士, 主要从事临床康复治疗学研究。E-mail: lhma2002@163.com。

通讯作者 李可建(1974-), 男, 山东济南人, 副教授, 博士, 主要从事重大疾病循证病机-证治体系构建研究。E-mail: kjli4094@sina.com。

为男性多于女性。纳入研究均有明确公认的诊断标准,所有患者均经 CT 或 MRI 确诊,病程均<30 d。所有研究均未明确病例脱落与剔除标准。各纳入研究试验组、对照组间常规治疗相同,试验组加用丹参酮 II A 注射液。所有纳入试验均明确疗程,疗程 14 ~ 28 d。卒中神经功能缺损程度评分均采用 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的评价标准。无基线状况不一致及脱落病例报道,无并发症及生活质量评估报道。

2.2 纳入研究的方法学质量 纳入研究除 1 项明确随机分组方法^[8],随机方案是否隐藏均不详;均未介绍是否采用盲法;均未进行随访。采用 Jadad 评分标准进行评价,均属低质量文献。

2.3 疗效 Meta 分析结果 7 项试验有神经功能缺损疗效比较的计数资料,以总有效率 of 效应指标作 Meta 分析,结果见表 1。

7 项研究报道了神经功能缺损评分比较的计量资料,异质性检验结果 $P<0.000 01$,采用随机效应模型,

统计结果见表 2。

2 项研究报道了日常生活活动能力评分比较的计量数据,异质性检验结果 $P<0.000 1$,采用随机效应模型,统计结果见表 3。

2.4 倒漏斗图分析 以总有效率比较的 RR 值作倒漏斗图,如图 1。

2.5 敏感性分析

2.5.1 敏感性分析 总有效率比较的 Meta 分析结果中逐一排除某研究,重新进行 Meta 分析的结果与未排除前的结果比较,临床及统计学意义均无质的改变。

2.5.2 失效安全数计算 总有效率比较的 Meta 分析结果失效安全数为 28.86。

2.6 不良反应 纳入研究 3 项未报道是否出现不良反应,5 项研究报道未出现不良反应,1 项研究报道试验组用药过程中出现注射肢体血管发红 4 例,其 PetoOR(99% CI) 为 8.52(0.62,116.57)。

表 1 丹参酮 II A 注射液治疗缺血性卒中急性期总有效率比较的 Meta 分析结果

纳入研究	试验组		对照组		RR(99% CI)	RD(99% CI)
	总例数	有效	总例数	有效		
窦文波 ^[1]	49	45	50	34	1.35(1.03,1.77)	0.24(0.04,0.44)
宫景峰 ^[6]	32	31	32	23	1.35(1.00,1.81)	0.25(0.03,0.47)
任丁 ^[8]	78	71	78	65	1.09(0.93,1.28)	0.08(-0.06,0.21)
谭为华 ^[4]	42	38	40	30	1.21(0.92,1.58)	0.15(-0.06,0.37)
王(6-571)	45	42	45	39	1.08(0.90,1.29)	0.07(-0.10,0.23)
吴江 ^[9]	54	48	54	38	1.26(0.97,1.64)	0.19(-0.01,0.38)
张(6-1132)	45	38	45	30	1.27(0.92,1.74)	0.18(-0.05,0.41)
合并效应量(固定效应模型)	345	313	344	259	1.20(1.10,1.32)	0.15(0.08,0.23)
异质性检验					$\chi^2=7.53, df=6(P=0.27), I^2=20.3\%$	$\chi^2=6.76, df=6(P=0.34), I^2=11.2\%$
合并效应量检验					$Z=5.29(P<0.000 01)$	$Z=5.57(P<0.000 01)$
NNT(99% CI):	6.67(4.35,12.5)					

表 2 丹参酮 II A 注射液治疗缺血性卒中急性期神经功能缺损评分比较的 Meta 分析结果

纳入研究	试验组/ 例	试验组均数 (SD)	对照组/ 例	对照组均数(SD)	WMD(99% CI)
宫景峰 ^[6]	32	-19.07(8.78)	32	-6.53(9.88)	-12.54(-18.56,-6.52)
林静姝 ^[7]	45	-4.97(2.70)	45	-3.40(3.62)	-1.57(-3.30,0.16)
谭为华 ^[4]	42	-14.22(7.36)	40	-10.31(8.13)	-3.91(-8.33,0.51)
吴江 ^[9]	54	-11.94(8.34)	54	-9.10(7.28)	-2.84(-6.72,1.04)
张(6-1132)	45	-9.30(10.01)	45	-7.40(9.91)	-1.90(-7.31,3.51)
张(6-155)	30	-6.88(1.61)	30	-2.07(0.97)	-4.81(-5.69,-3.93)
张(6-628)	43	-12.66(8.47)	43	-11.24(8.19)	-1.42(-6.05,3.21)
合并效应量(随机效应模型)	291		289		-3.82(-6.45,-1.19)
异质性检验 $\chi^2=36.49, df=6(P<0.000 01)$,					
$I^2=83.1\%$					
合并效应量检验 $Z=3.74(P=0.000 2)$					

表3 丹参酮II A注射液治疗缺血性卒中急性期日常生活活动能力评分比较的Meta分析结果

纳入研究	试验组(n)	试验组均数(\bar{x})	对照组(n)	对照组均数(\bar{x})	WMD(99% CI)
张(6-148)	50	41.69(8.69)	54	25.09(8.51)	16.60(12.25,20.95)
张(6-155)	30	15.09(1.05)	30	5.29(1.51)	9.80(8.94,10.66)
合并效应量(随机效应模型)	80		84		13.00(4.26,21.74)

异质性检验 $\chi^2 = 15.60, df = 1 (P < 0.0001), I^2 = 93.6\%$
 合并效应量检验 $Z = 3.83 (P = 0.0001)$

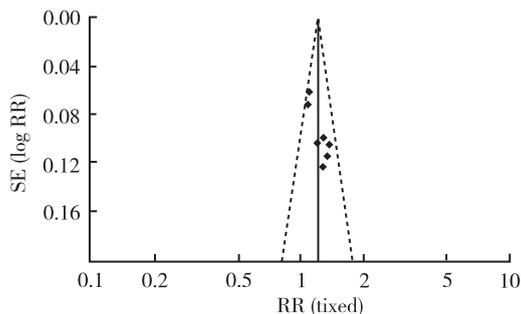


图1 丹参酮II A注射液治疗缺血性卒中急性期总有效率比较的RR漏斗图

3 讨论

3.1 疗效与安全性分析 临床总有效率、神经功能缺损评分比较、日常生活活动能力评分比较的Meta分析结果均显示丹参酮II A治疗缺血性卒中急性期既有临床意义,又有统计学意义,且需治疗患者数较少,其可信区间精密度较高,敏感性分析及失效安全数计算结果显示统计结果较稳定,丹参酮II A有益于改善缺血性卒中急性期神经功能缺损情况、提高患者日常生活活动能力。

不良反应的PetoOR显示所出现的不良反应无统计学意义,且上述不良反应均于对症治疗或停药后消失,无因此而退出试验的报道,提示提示丹参酮II A具有较好的安全性。

3.2 影响系统评价结论的因素 纳入研究的JADAD评分均<3分,说明纳入临床试验的质量较低,主要表现为:①随机方法不明确,随机分配方案不隐藏,造成选择偏倚的可能性较大;②未采用盲法,造成信息偏倚的可能性较大;③患者依从性情况未介绍,脱落及剔除标准不明确,均可能降低研究结论的可靠性。另外,倒漏斗图提示存在发表性偏倚可能性较大、潜在的临床异质性、失效安全数较低显示统计结果稳定性较弱、存在待评价研究等均可成为影响本研究统计结果的负面因素。

本研究结果显示,现有临床证据提示丹参酮II A有益于改善缺血性卒中急性期神经功能缺损状况、提高患者日常生活活动能力,且安全性较好。另外,潜在的临床异质性、纳入研究质量较低、待评价研究等因素可能会影响上述结论。在今后评价中,尚需密切关注设计合理、执行严格、多中心大样本且随访时间足够的相关随机对照试验证据的研究动态,及时纳入、更新本系统评价,以便为临床提供更为可靠的临床证据。本系统评价无利益冲突。

参考文献

- [1] 窦文波,陈达,田革,等.丹参酮II A联合应用奥扎格雷钠治疗急性脑梗死49例观察[J].山西医药杂志,2007,36(4):349.
- [2] 张焱,逯琴,赵晓雯.丹参酮II A治疗急性脑梗死的有效性和安全性评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(6):658-659.
- [3] 张明柱,李春亮,郑海军,等.克林澳联用丹参酮对脑梗死血流变、血脂的影响及疗效评价[J].陕西医学杂志,2007,36(8):963-966.
- [4] 谭为华,卫蓉.早期运用丹参酮II A磺酸钠注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].贵阳中医学院学报,2008,30(2):29-31.
- [5] 张丽丽,王声勇.丹参酮II A磺酸钠注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(20):8-9.
- [6] 宫景峰,安莲华.丹参酮II A磺酸钠治疗脑梗死临床分析[J].吉林医学,2009,30(5):431-432.
- [7] 林静姝,史长卓,孙中国.丹参酮II A治疗脑梗死的临床疗效观察[J].中国老年学杂志,2009,29(12):1549-1550.
- [8] 任丁,黄龙坚,王凯华.加用丹参酮II A磺酸钠注射液治疗气虚血瘀型缺血性卒中78例[J].广西中医药,2010,33(4):11-12.
- [9] 吴江,井贵平.丹参酮II A磺酸钠对脑梗死血液指标的影响及疗效评价[J].中国医学创新,2011,8(20):19-21.

DOI 10.3870/yddb.2012.11.040