

奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的荟萃分析

王莉梅¹,刘行梅²,姚铭¹,付秀娟^{2*},金向群³
(1. 吉林大学第四医院,长春 130011; 2. 吉林大学第二医院,长春 130011;
3. 吉林大学药学院,长春 130011)

〔摘要〕 目的:评价奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的疗效和安全性。方法:通过计算机在线检索已经公开发表的关于奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床随机对照试验的相关文献,结合纳入文献中两组的总有效率、神经功能缺损评分等数据,并应用 Review Manager 5. 1. 7 做 Meta 分析。结果:共纳入 24 个随机对照试验。分析显示,奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的神经功能缺损临床疗效比值比(OR)合并值为 4. 30(95% 可信区间为 3. 16 ~ 5. 86)。神经功能缺损评分疗效加权均数差(WMD)合并值为-3. 63(95% 可信区间为-4. 85 ~ -2. 41)。结论:奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死临床疗效确切,未见明显不良反应,但仍需要更多严格、多中心的随机双盲对照试验提供有力证据。

〔关键词〕 奥扎格雷钠;疏血通注射液;急性脑梗死;Meta 分析
〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2013)20-0319-06
〔doi〕 10. 11653/syfy2013200319

Meta Analysis of Shuxuetong Injection Combined with Ozagrel Sodium in Treatment of Acute Cerebral Infarction

WANG Li-mei¹, LIU Xing-mei², YAO Ming¹, FU Xiu-juan^{2*}, JIN Xiang-qun³
(1. The Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, China;
2. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130011, China;
3. Pharmaceutical College of Jilin University, Changchun 130011, China)

〔Abstract〕 Objective: It is to assess the curative effect and safety of Shuxuetong injection combined with Ozagrel Sodium injection in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) with Meta analysis method. Method: The randomized controlled clinical trials of Shuxuetong injection combined with Ozagrel Sodium injection for the treatment of ACI from 1989-2012 were searched by computer-based on line search, and the data was statistically analyzed by Review Manager 5. 1. 7. Result: The results showed that there were 24 literatures which incorporated by Meta-analysis and the criterion were homogenous. Fixed effect model statistics and analysis showed that the OR (95% CI) was 4. 30 (3. 16-5. 86). WMD (95% CI) was-3. 63 (-4. 85- -2. 41). Conclusion: Meta analysis shows that Shuxuetong combined with Ozagrel Sodium injection is effective for ACI and it can improve the clinical symptom and neurologic impairment in the treatment of ACI without obvious ADR. However, more strict and multicentric randomized double-blind control trials are needed in order to provide more convinced evidence.

〔Key words〕 Ozagrel Sodium; Shuxuetong injection; acute cerebral infarction; Meta analysis

〔收稿日期〕 20130125(002)
〔基金项目〕 吉林省科学技术厅自选项目(2013042)
〔第一作者〕 王莉梅,硕士,从事药品质量评价和临床合理用药评价研究,Tel:0431-85906812-2253/15948719227,E-mail:wlmjlu@163. com
〔通讯作者〕 * 付秀娟,主任药师,从事医院药学及合理用药评价研究,Tel:0431-88796255,E-mail:fxj462003@163. com

我国急性脑梗死的发病率逐年提高,严重威胁人们的生命健康,其治疗方法主要包括溶栓、抗凝、营养神经等。奥扎格雷钠为选择性血栓素合成酶抑制剂,可抗血小板凝集、扩张脑血管。而疏血通具有活血化瘀、通经活络的功效^[1-2],适用于脑梗死急性期,二者联用可从多个方面改善脑部血液循环,发挥脑保护的作用。本文拟利用荟萃分析的方法,在样本量相对较大的前提下评价奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床效果,并针对二者可能协同抗血小板聚集的治疗风险即用药的安全性方面予以评价,从而为临床的用药决策提供一定的参考。

1 材料和方法

1.1 材料 应用计算机在线检索 1989 - 2012 年国内、外数据库收录的已公开发表的有关奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的相关文献,依据纳入标准选取随机对照临床试验摘录数据并做分析。

1.2 检索策略 应用检索词“Ozagrel Sodium”, “Shuxuetong injection”, “ACI”, “acute cerebral infraction”, “cerebral infarction”, “infarct of brain”, “ischemic stroke”, “cerebral ischemic stroke”, “cerebral arterial thrombosis”等作为关键词字段或篇名字段,灵活运用逻辑运算符等制定检索式。上述英文检索词检索 Cochrane 图书馆、Medline/PubMed 医学数据库;而应用关键词“奥扎格雷钠”、“疏血通”、“急性脑梗死\脑梗塞\脑卒中”等中文关键词检索中国知网(CNKI)及中国万方医学库及维普数据库,下载原文并提取数据进行统计分析,同时结合查阅文献的参考文献查漏补缺。

1.3 研究的纳入标准 ①研究需采用随机对照的方法予以设计,其中为了增加检索结果的敏感性,文中分组方法中提到“随机”便初步视为随机对照临床试验(RCTs);②疗效评定根据全国第二/四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程度的评分标准进行,经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)确诊为脑梗死的急性期,且发病时间在 3 d,即 72 h 以内;③各组间均衡性较好,具有可比性,试验中入选患者的年龄、性别等基本信息无统计学差异;④治疗组以奥扎格雷钠联合疏血通注射液为治疗急性脑梗死的主要干预措施,用药疗程至少 10 d;⑤不合并脑出血及其他严重器质性疾病或并发症,且无严重心肺肝肾功能不全、无意识障碍或抽搐。⑦预期获得的结局至少包括临床疗效、神经功能缺损评分改善、血液流变学变化中的 1 项。⑧首

次发病或既往有卒中史但无遗留神经功能缺损者。

1.4 研究的排除标准 ①无对照组或未行随机分组的方法设计试验;②单纯描述性研究、综述类文献、或描述不清无法区分是否为脑梗死急性期的文献及未明确报道试验数据的文献;③联合应用了除常规治疗外的其他干预方法如应用其他改善循环及清除自由基的药物或某些康复疗法,但联合应用后对病程及疗效有显著影响的;④未明确试验中治疗组奥扎格雷钠及疏血通注射液给药剂量和给药方法的文献;⑤研究对象为动物或组织细胞;⑥个案报道或病例数少的文献;⑦同一研究者在不同杂志发表的结果相同的临床研究的文献;⑧试验所用随机方法或盲法等存在明显错误者;⑨有血液病及出血倾向、或有恶性肿瘤疾病;⑩入院前经过溶栓、抗凝治疗者。

1.5 疗效评价指标 纳入文献的疗效评价指标若为总有效率,则提取总有效率等有关数据,其中将基本痊愈、显著进步、进步合并为有效,而将无变化、恶化和死亡合并为无效。若针对神经功能缺损程度评价,则选取神经功能缺损评分计量数据做以比较。

1.6 结局指标 总有效率、显效率、神经功能缺损评分、血液流变学指标、日常生活能力评分(BI)、日常生活质量评分(ADL)等指标中的一项或多项。

1.7 统计学方法 以 Revman 5.1.7 为统计软件对数据行统计分析。首先进行异质性分析,然后依据异质来源对各研究进行亚组分析。其中,对统计结果中的比数比(OR),计量资料采用加权均数差(WMD)、95%可信区间(CI)进行汇总分析。当异质性检验结果提示 $P > 0.05$ 时,说明试验结果同质性较好,则采用固定效应模型作 Meta 分析;反之则说明试验结果存在非同质性,可采用随机效应模型,对于发表偏倚的衡量可依据倒漏斗图分析得知。

2 结果

2.1 文献内容提取

2.1.1 入选文献的情况概述 通过上述各数据库共检索到 185 篇已经发表的临床研究文献,全部为中文。依据纳入和排除标准进行筛选,则共有 24 篇随机对照文献^[1-24]符合设定的纳入标准。此 24 项试验均采用了纳入标准中提到的判定标准,治疗时限为 10 d 以上。其中,24 项研究共纳入患者 1 975 例,其中治疗组共 1 004 例,对照组共 971 例。患者年龄分布在 40 ~ 82 岁。所有纳入的临床研究在治疗前各组间患者的基本情况如年龄、性别、病灶分布、发病时间及神经功能缺损程度等基线资料基本

匹配,具有可比性,无显著差异。

2.1.2 治疗方法概述 纳入试验的给药方法部分,对照组的的治疗方法主要包括奥扎格雷钠单药、疏血通单药、复方丹参针、川芎嗪等。而治疗组(实验组)采用奥扎格雷钠注射液 80 mg 加入到 250 ~ 500 mL 生理盐水中静脉滴注,每天 1 ~ 2 次,同时联合疏血通

注射液 4 ~ 10 mL 加入到 250 ~ 500 mL 生理盐水中静脉滴注,每天 1 次;此外,在治疗期间两组均平行地依据患者的病情需要,可视患者具体情况给予针对血压、血糖、血脂及营养神经等的基础治疗。其中,纳入文献的基本信息见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

研究者	发表年份	试验方案	干预措施						疗程/d	主要结局指标
			治疗组 奥扎格 雷剂量 /mg	给药 频次	治疗组 疏血通 剂量 /mL	给药 频次	对照组 给药名称 /剂量和方法	给药 频次		
李慧先	2011	随机对照	80	qd	6	qd	基础治疗		14	疗效评价、神经功能缺损程度
霍月龙	2011	随机对照	80	bid	6	qd	奥扎格雷/80 mg	bid	14	疗效评价、血脂、神经功能缺损程度
王翠	2010	随机对照	80	qd	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价、血脂、凝血常规
张华	2004	随机对照	80	bid	6	qd	碟脉灵/40 mL	qd	14	疗效评价、血脂、凝血、ADR
陈步巍	2008	随机对照	80	qd	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价、ADR、神经功能缺损程度
赵淑芬	2011	随机对照	80	qd	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价、ADR、神经功能缺损程度
赵宇	2008	随机对照	80	qd	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价、神经功能缺损程度
姚云祥	2009	随机对照	80	bid	6	qd	奥扎格雷钠/80 mg	qd	bid	疗效评价、ADR、血脂神经功能缺损程度
罗立华	2009	随机对照	80	qd	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价、凝血常规
魏伟民	2009	随机对照	80	bid	10	qd	复方丹参/20 mL + 银杏叶/20 mL	bid	10 ~ 14	疗效评价、神经功能缺损程度、日常生活能力评分、ADR
岳新胜	2011	随机对照	80	qd	4	qd	红花针/40 mL	qd	15	疗效评价、神经功能缺损程度、ADR
周华	2011	随机对照	80	qd	8	qd	低分子右旋糖酐/500 mL + 川芎嗪/80 mg	qd	14	疗效评价、神经功能缺损程度、ADR
赵冰	2012	随机对照	80	bid	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价、ADR
郭春香	2008	随机对照	80	bid	6	qd	疏血通/6 mL	qd	14	疗效评价
郭竹英	2011	随机对照	80	bid	6	qd	疏血通/6 mL	qd	15	疗效、凝血常规、血脂
胡丽珍	2012	随机对照	80	bid	6	qd	盐酸培他啶/500 mL + 脉络宁/30 mL + 胞二磷胆碱/1 g	qd	14	疗效、血液流变学、神经功能缺损程度、ADR
王会喜	2010	随机对照	80	qd	6	qd	川芎嗪/16 mg + 羧乙基淀粉 40/500 mL	qd	14	疗效评价、ADR、神经功能缺损程度
张志亮	2011	随机对照	80	bid	6	qd	奥扎格雷钠/80 mg	bid	14	疗效评价、神经功能缺损程度
韩红梅	2011	随机对照	80	qd	6	qd	丹参/30 mL + 奥扎格雷钠/80 mg	qd	14	疗效评价、神经功能缺损程度
吴彤	2010	随机对照	80	bid	6	qd	川芎嗪/10 mg	qd	15	疗效评价、神经功能缺损程度、凝血
姜长豪	2012	随机对照	80	qd	6	qd	奥扎格雷钠/80 mg	qd	15	疗效评价
郑坪	2010	随机对照	80	bid	6	qd	奥扎格雷钠/80 mg	bid	14	疗效评价
刘晓云	2010	随机对照	160	qd	6	qd	奥扎格雷钠/80 mg	qd	14	疗效评价、ADR、神经功能缺损程度、凝血、血小板
丁彦博	2012	随机对照	80	qd	6	qd	基础治疗		14	疗效、神经功能缺损程度、ADR

2.2 奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死临床疗效对比的 Meta 分析

2.2.1 临床疗效比较的荟萃分析 纳入的 23 项 RCTs 给出了联合治疗组合对照组治疗急性脑梗死的临床疗效的试验结果,选取其中总有效率的数据作 Meta 分析,并依据治疗方案分亚组予以分析,其比较后的结果见图 1。由图 1 可知,23 项研究的异

质性检验 $P = 1 > 0.05$, $I^2 < 50\%$, 统计分析结果表明研究具有同质性, 故合并分析可以采用固定效应模型, 上述研究的合并效应量 OR 值为 4.30 (95% CI 为 3.16 ~ 5.86)。显著性检验 $Z = 9.24$, $P < 0.000\ 01$, 两组比较差异有统计学意义。依结果可初步判定奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效较之对照组更优。

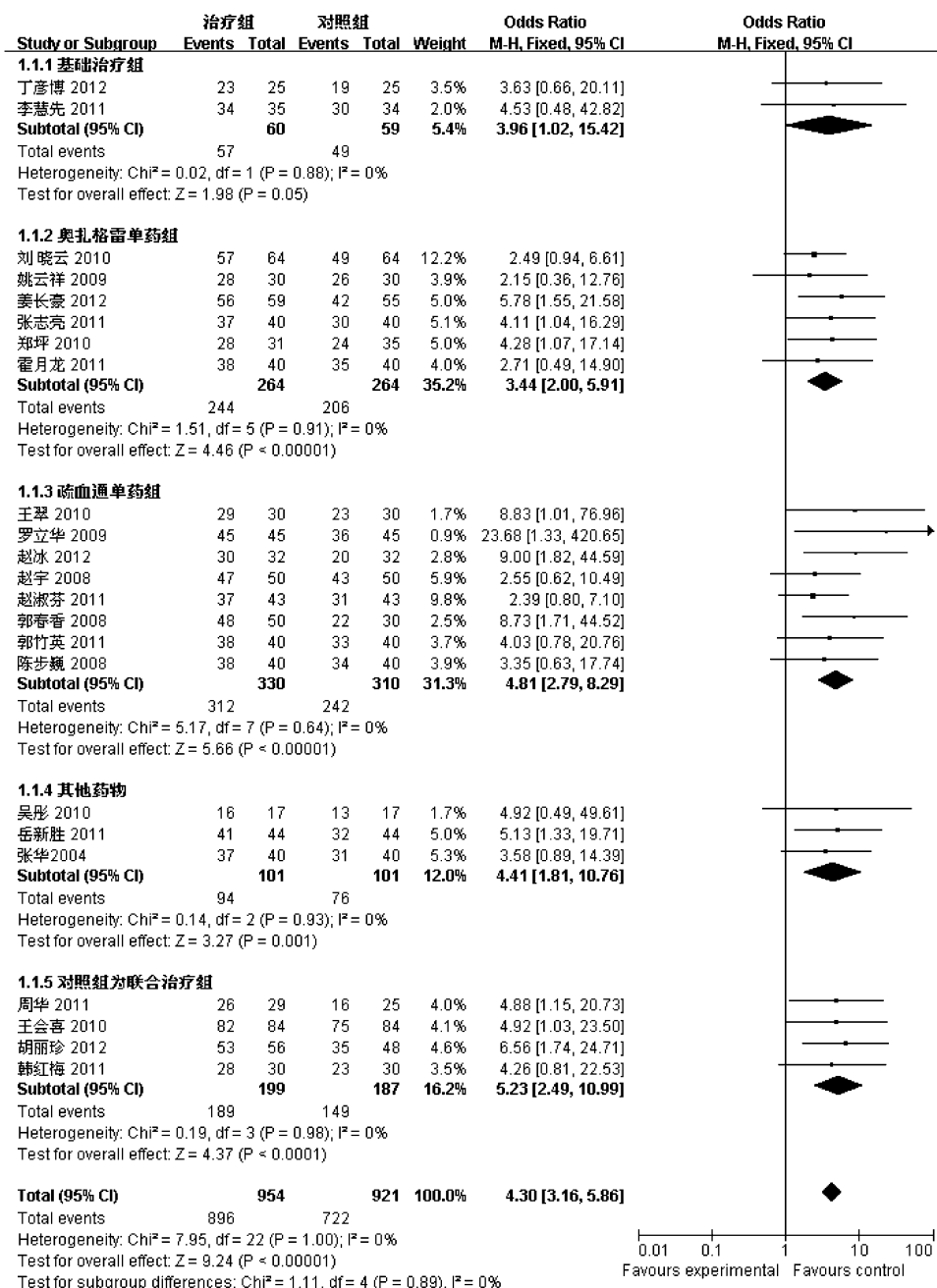


图1 奥扎格雷钠联合疏血通注射液对急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析森林图

2.2.2 治疗后神经功能缺损评分的比较分析 16 项 RCTs 比较了治疗前后神经功能缺损评分的计量数据。摘录数据并作荟萃分析,分析结果见图 2。

从图 2 可知,16 项研究的异质性检验 $P < 0.05$, $I^2 = 81\% > 50\%$,16 项研究的 WMD 的合并值为 -3.63 (95% CI 为 $-4.85 \sim -2.41$),采用随机效应模型,

显著性检验 $Z = 5.84, P < 0.000\ 01$, 两组结果有统计学意义,且可初步判定奥扎格雷钠和疏血通两种

注射液的联合应用对神经功能缺损的改善程度要优于对照组。

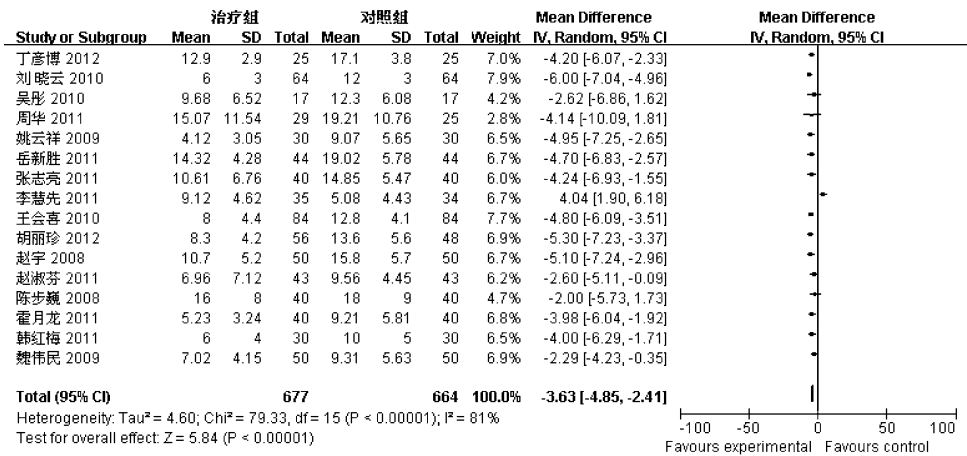


图2 奥扎格雷钠联合疏血通注射液对急性脑梗死神经功能缺损评分改善的 Meta 分析森林示意图

2.3 不良反应发生率比较 24 项 RCTs 中有 11 项未提及不良反应是否发生,6 项未出现明显不良反应,有 5 项未见不良反应发生,1 项报道了应用碟脉灵的对照组出现不良反应^[4],但未报道具体例数,1 项报道了治疗组的不良反应^[11],均为纳差、恶心、呕吐等,给予对症治疗后恢复,治疗期间未停止联合用药,并不影响治疗的疗效和病程。

2.4 文献偏倚监测 荟萃分析作为一种观察性研究,不免存在混杂和偏倚,通过绘制倒漏斗图观察发现图形呈左右不显著对称的倒漏斗形,提示存在一定程度的发表偏倚。这可能与阳性结果的文献及小样本研究的文献相对更容易发表且文献数量相对不多等因素有关,但也不排除部分文献可能为资助项目等因素(图3)。

合疏血通注射液治疗脑梗死的疗效优于其他药物,且结果具有统计学意义,这提示我们针对急性脑梗死,可考虑选择奥扎格雷钠与疏血通注射液联合应用的给药方案予以治疗。

奥扎格雷钠为高效、选择性血栓素合成酶抑制剂,有抗血小板聚集和扩张血管作用,能抑制大脑血管痉挛,有利于阻塞血管再灌注,加速缺血病变的恢复,改善大脑内微循环障碍和能量代谢异常,从而改善脑梗死患者脑细胞、脑神经的损伤程度^[1]。而疏血通注射液疏血通注射液由地龙、水蛭等动物中药材组成。水蛭能破血祛瘀,地龙具有活血通络的功效。水蛭含有水蛭素,它是一种特异性凝血酶抑制物,此外还含有肝素和血栓素等,水蛭能防止纤维蛋白原凝固,阻止凝血酶催化的血瘀反应,具有促进纤溶功能,能抑制血栓形成并溶解血栓。地龙主要成分是蚓激酶,可溶解纤维蛋白,激活纤溶酶原,抑制血小板聚集^[25-26]。即疏血通能通过抗凝、纤溶等多种方式来治疗缺血性脑血管疾病。

目前奥扎格雷钠及疏血通注射液两药联合用于治疗急性脑梗死在我院较多见,且通过对患者诊疗过程的评价及随访等,确认其临床确有疗效,因此结合查阅并纳入的 24 篇 RCT 文献、2 491 例样本的观察结果有针对性地进行了分亚组的荟萃分析,其中以总有效率及神经功能缺损程度评分为治疗评价指标,所得结果也肯定了二者联合应用相对单药及其他药物的疗效优势。但二者均具有抑制血小板凝聚的功能,因此在治疗中,应对患者的凝血常规及出、凝血状况如颅内、齿龈、消化道、泌尿系统等有否出血情况应予以密切关注。

3 讨论

急性脑梗死为临床常见的神经系统疾病,对其急性期合理有效的治疗对预后非常关键,通过目前纳入的临床试验的统计分析结果看,奥扎格雷钠联

图3 奥扎格雷钠联合疏血通注射液对急性脑梗死疗效的合并结果漏斗

在联合用药的安全性方面,由于研究中提到的不良反应发生率较低且数据无统计学意义,因此未对其进行 Meta 分析,当然这并不除外因研究中同时将多种药物联合使用致使不良反应的因果评价不明确、部分不良反应被临床症状掩盖未能及时得到观察等因素有关,纳入的大部分研究均对出血、凝血状况予以监测,结果均系未见明显的颅内、消化道、泌尿道出血,即相对较安全。纳入文献中唯一一例出现了纳差、恶心、呕吐等不良反应,给予对症治疗后恢复,治疗期间未停止联合用药。因此综上在样本量相对不太大的前提下尚不能确定奥扎格雷钠联合疏血通注射液使用中是否存在导致严重不良反应的风险。

通过对上述1 975例患者应用奥扎格雷钠及疏血通治疗急性脑梗死的数据整理和评价分析,可初步认为该联合用药方案治疗急性脑梗死安全、有效。然而研究中随机化方法及盲法不明,未进行长期随访观察、不同研究间多种因素的差异、发表偏倚、期望性偏倚等因素的可能存在均为制约 Meta 分析结论是否可靠的重要原因。故 Meta 分析结论的客观和真实性需要更多高质量的随机对照临床试验。

[参考文献]

[1] 李慧仙.奥扎格雷联合疏血通治疗急性脑梗死 69 例疗效观察[J].中国卫生产业,2012(30):97.

[2] 霍月龙.奥扎格雷联合疏血通治疗急性脑梗死疗效观察[J].中外医疗,2011,30(36):85.

[3] 王翠.奥扎格雷联合疏血通治疗脑梗死临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2010,4(2):146.

[4] 张华,黄永锋,杨涛.奥扎格雷钠和疏血通联合治疗急性脑梗死临床观察[J].陕西医学杂志,2004,33(5):279.

[5] 陈步巍.奥扎格雷钠和疏血通注射液联合治疗急性脑梗死临床分析[J].山西医药杂志,2008,37(12):1111.

[6] 赵淑芬.奥扎格雷钠联合疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察[J].实用医学杂志,2011,27(16):2923.

[7] 赵宇.奥扎格雷钠联合疏血通治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国现代医生,2008,46(34):59.

[8] 姚云祥.奥扎格雷钠联合疏血通治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国医药导报,2009,6(3):42.

[9] 罗立华,朱路明,刘艳.奥扎格雷钠联合疏血通治疗急性脑梗死疗效观察[J].华南国防医学杂志,2009,23(4):48.

[10] 魏伟民,邹蓉.奥扎格雷钠联合疏血通治疗急性脑梗

死疗效观察[J].岭南急诊医学杂志,2009,14(4):261.

[11] 岳新胜.奥扎格雷钠联合疏血通治疗老年急性脑梗死的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2011,5(16):84.

[12] 周华,高月霞,原广提.奥扎格雷钠联合疏血通注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].基层医学论坛,2011,15(8):691.

[13] 赵冰.奥扎格雷钠与疏血通联合应用治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(308):41.

[14] 郭春香.奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国民康医学,2008,20(12):1244.

[15] 郭竹英,孙艳秋.疏血通联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死 80 例[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(13):61.

[16] 胡丽珍.疏血通联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效分析[J].医药论坛杂志,2012,33(1):113.

[17] 王会喜.疏血通联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(24):64.

[18] 张志亮,侯梦霞,曹冬梅.疏血通联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J].山东医药,2011,51(33):101.

[19] 韩红梅.疏血通联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死临床观察[J].山西医药杂志,2011,40(6):609.

[20] 吴彤,宗克亮.疏血通联合奥扎格雷钠治疗脑梗死的药物临床应用[J].中国医学工程,2010,18(3):138.

[21] 姜长豪.疏血通联合奥扎格雷治疗急性脑梗死的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(2):240.

[22] 郑坪.疏血通与奥扎格雷钠联合治疗急性脑梗死疗效观察[J].实用中医内科杂志,2010,24(12):61.

[23] 刘晓云.疏血通注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死临床观察[J].山西医药杂志,2010,39(3):227.

[24] 丁彦博.疏血通注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死临床观察[J].中外医疗,2012,31(3):125.

[25] Imamura T, Kiguchi S, Kobayashi K, et al. Effect of ozagrei, a seiective thromboxane A2-synthetase inhibitor, on cerebraiinfarction in rats. Comparative study with norphenazone, a freeradical scavenger [J]. Arzneimitteforschung,2003,53(8):688.

[26] 黎明全,谢雁鸣,赵建军.疏血通注射液联合静脉用药在急性脑梗死治疗中的合理安全应用[J].中国中药杂志,2012,37(18):2742.

[责任编辑 邹晓翠]