

# 瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的疗效和安全性 Meta 分析

高飞 张向 郭建恩 李静华

(承德医学院,承德,067000)

**摘要** 目的:系统评价瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性,为其临床应用提供循证依据。方法:选取6项研究,共计1734例。通过计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方医药期刊数据库、Cochrane、PubMed,收集瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT),通过纳入及排除标准进行文献筛选并对纳入研究进行质量评价,使用RevMan5.3软件包进行Meta分析。结果:观察组瓜蒌皮注射液在临床症状有效率、心电图有效率、血流动力学指标改善方面优于对照组舒血宁、依达拉奉。治疗急性脑梗的临床症状有效率比较 $OR = 3.57, 95\% CI(2.81, 4.54), P < 0.00001$ ,心电图有效率比较 $RD = 0.28, 95\% CI(0.23, 0.33), P < 0.00001$ 。血液流变学指标全血黏度高切情况比较 $MD = -1.86, 95\% CI(-2.24, -1.48), P < 0.00001$ ,血液流变学指标全血黏度低切情况比较 $MD = -2.46, 95\% CI(-3.20, -1.73), P < 0.00001$ ,且瓜蒌皮注射液不良反应较少,使用较安全。结论,瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死疗效确切,且安全性较高。

**关键词** 瓜蒌皮注射液;新通注射液;急性脑梗;临床疗效;安全性;随机对照试验;系统评价;Meta分析

**Efficacy and Safety of Trichosanthes Cortex Injection in the Treatment of Cerebral Infarction: A Systematic Review**

Gao Fei, Zhang Xiang, Guo Jianen, Li Jinghua

(Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

**Abstract Objective:** To systematically summarize the clinical application of Trichosanthes Cortex injection and evaluate the clinical effects in the treatment of acute cerebral infarction by using the Meta-analysis. **Methods:** Such databases as CBM, CNKI and wangfang database, PubMed and Cochrane were electronically searched to collect relevant randomized controlled trials (RCT). According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the methodological quality of included studies. Then, Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 6 studies was included with 1734 cases. Meta-analysis revealed that Trichosanthes Cortex injection in the experimental group was better than Shuxuening and edaravone in the control group in clinical symptoms efficacy rate, ECG efficacy rate, and hemodynamics improvement. The clinical symptoms efficacy rate was compared in treating acute cerebral infarction ( $OR = 3.57, 95\% CI(2.81, 4.54), P < 0.00001$ ). And ECG efficacy rate was compared ( $RD = 0.28, 95\% CI(0.23, 0.33), P < 0.00001$ ). The whole blood viscosity at high shear was compared ( $MD = -1.86, 95\% CI(-2.24, -1.48), P < 0.00001$ ). So were the efficacy rate of haemorheology on whole blood viscosity at low shear ( $MD = -2.46, 95\% CI(-3.20, -1.73), P < 0.00001$ ). The Trichosanthes Cortex injection had few adverse reactions with safety. **Conclusion:** Trichosanthes Cortex injection is effective in the treatment of acute cerebral infarction with high safety. Due to low quality of included literatures, more RCTs with high quality are still needed for further verification.

**Key Words** Trichosanthes Cortex injection; Xintong injection; Acute cerebral infarction; Clinical efficacy; Safety; Randomized controlled trials; Systematic review; Meta-analysis

中图分类号:R255.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.055

急性脑梗死(Acute Cerebral Infarct, ACI)多由脑部动脉血管发生粥样硬化和血栓形成引起,造成血管腔狭窄、闭塞,脑血液供应突然中断后导致的脑组织软化、坏死。ACI发病急,病情变化快,致死率和

致残率高,且复发率高,是最常见的脑血管病,严重威胁生命健康安全。目前,ACI的治疗多采用溶栓、抗凝、扩张脑血管等方法治疗。但上述方法有一定的局限性,且存在一定的不良反应。而中药治疗脑

基金项目:河北省高等学校科学技术研究项目(QN2015088)

作者简介:高飞(1990.04—),男,硕士,研究生在读,研究方向:经方的现代药理学研究及临床应用,E-mail:595363137@qq.com

通信作者:李静华(1962.11—),女,硕士,教授,研究方向:中医“治未病”理论研究、经方的现代药理学研究及临床应用,E-mail:cdljh511@163.com

梗死具有多组分、多靶点、多途径整合调节的作用优势,临床疗效好,且不良反应发生率低<sup>[1]</sup>。瓜蒌皮注射液提取于中药瓜蒌皮,具有扩张血管、抗血小板聚集作用、降低血脂的作用<sup>[2]</sup>。临床上不仅用于冠心病心绞痛的治疗,也用于脑梗死的治疗<sup>[3]</sup>。但其临床应用较为杂乱,缺乏循证证据,故我们通过全面收集瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗的临床报道,对其治疗作用及用药安全性进行系统评价,为其临床应用提供循证依据支持。

### 1 资料与方法

1.1 文献检索 以“瓜蒌皮注射液”、瓜蒌皮注射液的别称“新通注射液”“Trichosanthes Cortex injection”为自由词,使用计算机检索中、英文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方医药期刊数据库、Cochrane、PubMed。文献检索时限均为建库至2017年3月。

#### 1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 国内外杂志上公开发表的随机对照试验(RCT),须在文中指出随机分组,语言为中文或英文。

1.2.2 研究对象 依据国内外公认的诊断标准<sup>[4-5]</sup>确诊为ACI,患者年龄、性别不限。

1.2.3 干预措施 观察组常规治疗加用瓜蒌皮注射液对比常规治疗加用其他临床常用药(依达拉奉、舒血宁)或观察组瓜蒌皮注射液对比其他临床常用药(依达拉奉、舒血宁),疗程不限。

1.2.4 文献质量评价 参照Cochrane协作网偏倚风险评价标准。从纳入研究的随机化、盲法、失访情况等方面的实施情况进行评价,对每个条目做“低偏倚风险(Low Risk)”“不清楚(Unclear Risk)”“高偏倚风险(High Risk)”的判定。低风险条目越多,偏倚风险越低,研究质量越高。

1.3 排除标准 1)排除动物实验、综述等文献;2)数据不全或无法提取数据的文献;3)重复发表的文献;4)排除观察指标不一致或使用的评定标准不一致的文献。

1.4 诊断标准 急性脑梗的西医诊断标准符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南<sup>[4]</sup>。中医诊断标准符合《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>。

1.5 资料提取 由2名研究者分别依照纳入与排除标准进行文献筛选,采用自行设计好的数据提取表提取资料,交叉核对,如有分歧文献由第三位评价员决定是否纳入。

1.6 统计学方法 采用RevMan 5.3软件进行数据

处理分析。计量资料采用均数差(Mean Difference, MD)及其95%置信区间(CI)表示,计数资料采用率差(Rate Difference, RD)或比值比(Odd Ratio, OR)及其95%置信区间(CI)表示。各纳入研究间异质性大小的判断:当 $P > 0.10$ 和 $I^2 < 50\%$ 时,表明纳入研究结果间无异质性或异质性较小,采用固定效应模型;当 $P < 0.10$ 和 $I^2 > 50\%$ 时,表明纳入研究结果间有统计学异质性,分析异质性来源,如无临床异质性,采用随机效应模型。

### 2 结果

2.1 文献检索结果 计算机检索出文献204篇,剔除重复文献(78)篇、剔除不符合纳入与排除标准文献121篇,最终筛选出文献6篇,均为中文文献。

2.2 纳入研究表 最终纳入6项RCT<sup>[6-11]</sup>,共计1734例患者,年龄在35~73岁之间,疗程14~28d不等。见表1。

表1 纳入研究基本特征

纳入研究	T/C	年龄(岁)	疗程(d)	干预/对照措施	剂量(mL)	观察指标
黄智伟 <sup>[6]</sup> 2016	35/35	35~70	28	A+B/A+C	12	①
张翠平 <sup>[7]</sup> 2016	42/42	63~71	14	A+B/A+D	12	①③④
杨发满 <sup>[8]</sup> 2015	345/345	61~73	14	A+B/A+D	12	①②③④
周广怡 <sup>[9]</sup> 2012	320/330	52~76	14	A+B/A	12	①②③④
刘艳艳 <sup>[10]</sup> 2010	50/120	51~69	14	A+B/A+D	12	①②
管钦鸿 <sup>[11]</sup> 2008	35/35	50~72	15	A/E	--	①②

注:T:观察组;C:对照组;A:常规治疗;B:瓜蒌皮注射液;C:依达拉奉;D:舒血宁;E:复方丹参注射液。①临床疗效;②心电图疗效;③血液流变学;④不良反应;---:未描述

2.3 纳入文献质量评价 纳入研究均提及随机分组,但均未指出明确的随机方法。纳入研究均未报道分配隐藏的实际情况以及对研究者、参与者及实验结果实施盲法情况。由于纳入研究信息不全,试验的数据完整性无法判断。纳入研究的质量评价。见图1。

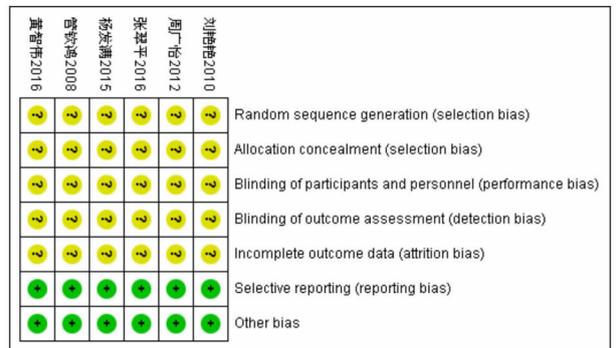


图1 纳入研究的质量评价

2.4 临床症状有效率的Meta分析 6项研究利用美国国立卫生院神经功能缺损评分评价瓜蒌皮治疗急性脑梗的临床疗效。Meta分析异质性检验 $P = 0.23$ ,  $I^2 = 29\%$ ,说明纳入研究间异质性较小,故采

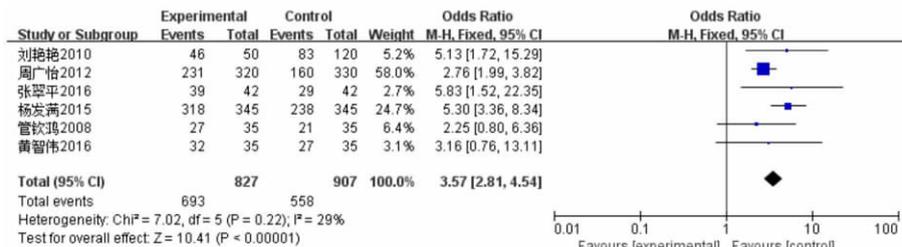


图2 2组临床症状有效率 Meta 分析森林图

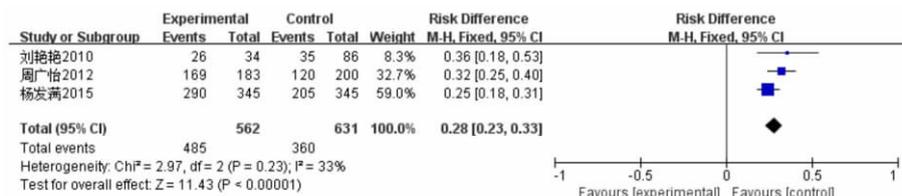


图3 2组治疗心电图有效率 Meta 分析森林图

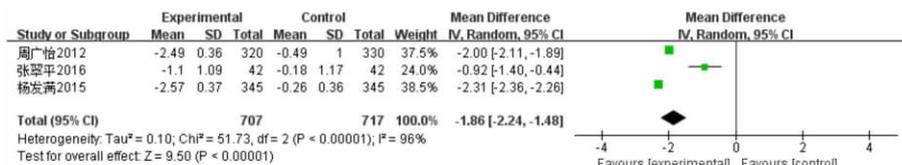


图4 2组血液流变学全血粘度高切改善情况 Meta 分析森林图

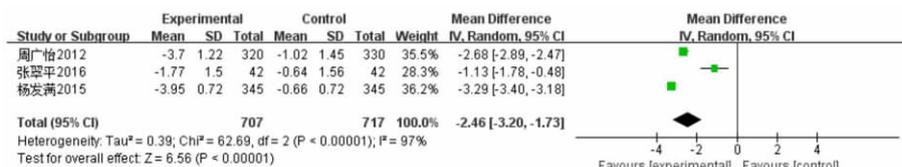


图5 2组血液流变学全血粘度低切改善情况 Meta 分析森林图

用固定效应模型。Meta 分析结果显示,观察组瓜蒌皮注射液的临床疗效高于对照组,且差异有统计学意义 [OR = 3.57, 95% CI (2.81, 4.54), P < 0.00001]。见图2。

2.5 心电图有效率的 Meta 分析 3项研究报道了新通注射液治疗急性心梗的心电图疗效。异质性检验显示纳入研究间异质性较小 (P = 0.23, I<sup>2</sup> = 33%),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,与对照组比较,观察组瓜蒌皮注射液治疗急性心梗的心电图疗效 RD = 0.28, 95% CI (0.23, 0.33),差异有统计学意义 (P < 0.0001)。见图3。

### 2.6 血流动力学指标改善情况比较

2.6.1 全血黏稠度高切情况比较 3项研究报道了瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗的血流动力学疗效。异质性检验显示纳入研究间异质性较大 (P < 0.0001, I<sup>2</sup> = 96%),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组瓜蒌皮注射液在改善急性脑梗患者全血黏稠度高切方面优于对照组,差异有统计学意义 [MD = -1.86, 95% CI (-2.24, -1.48), P < 0.00001]。见图4。

2.6.2 全血黏稠度低切情况比较 3项研究报道了瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗的血流动力学疗效。异质性检验显示纳入研究间异质性较大 (P < 0.0001, I<sup>2</sup> = 97%),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组瓜蒌皮注射液在改善急性脑梗患者全血黏稠度低切方面优于对照组,差异有统计学意义 [MD = -2.46, 95% CI (-3.20, -1.73), P < 0.00001]。见图5。

2.7 不良反应 6项纳入研究中,有3项研究<sup>[7-8,10]</sup>监测了用药过程中的不良反应,进行肝、肾功能检查及过敏反应观察,未发现明显不良反应。

### 3 讨论

瓜蒌皮注射液具有行气除满,开胸除痹之功。说明书指导用于痰浊阻络之冠心病,稳定型心绞痛的治疗<sup>[11]</sup>。近年来,瓜蒌皮注射液的临床应用范围不断扩大,其在急性脑梗的治疗上疗效显著<sup>[12]</sup>。现代药理学证实,瓜蒌皮可以通过扩张血管、抑制血小板聚集及降血脂等作用发挥“活血化瘀”的功效<sup>[8]</sup>。同时,瓜蒌皮注射液可以通过抑制缺血病灶部位游离脂肪酸的堆积、降低血液中内皮素的含量及促进

血管内皮细胞 NO 的生成与释放、降低血液中纤维蛋白原的含量等作用,改善脑梗患者的血液流变学,降低血液黏稠度,促进机体微循环灌注,促进 ACI 患者神经功能的恢复,减少脑动脉血栓形成及脑组织的缺血坏死<sup>[9]</sup>。

Meta 分析结果显示,观察组瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗的临床疗效、心电图疗效及血液流变学疗效均优于对照组药物,提示瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗疗效肯定。同时在治疗期间未观察到不良反应的发生。但贺春晖等<sup>[12]</sup>报道了 3 例瓜蒌皮注射液导致的不良反应:患者出现左眼模糊,查体左眼结膜出血;出现胃部不适、全身出汗;过敏性休克。张燕<sup>[14]</sup>和朱嘉<sup>[15]</sup>分别报道了 1 例由瓜蒌皮注射液引起的皮疹和过敏性休克。以上报道中患者在停用该药后,其余治疗措施不变,不良反应未再出现。总的来说,瓜蒌皮注射液临床应用是安全的,且不良反应较轻,停药可以消除。但广大医务工作者应重视瓜蒌皮注射液所致不良反应,加强药物监测,确保临床用药安全。

由于纳入研究的文献质量较低,以下原因可能会对本结论产生影响:部分纳入研究样本量较小。纳入研究均提及随机分组,但未指出明确的随机方法,试验过程和实验结果盲法实施情况不详,分配隐藏不明确。纳入研究期间给药剂量及疗程不一致,各纳入研究所用对照给药不一致。此外,急性脑梗治疗的最终目的是防治脑卒中的发生,提高患者的生命质量。但现有临床试验的结局指标均为症状改善指标,缺乏长期结局指标的观察,如病死率及生命质量指标。

综上所述,瓜蒌皮注射液能有效改善急性脑梗患者的临床症状、心电图和血液流变学指标,且安全

性较高。但由于本研究纳入文献质量不高,所以需要更多大样本的双盲随机对照试验证据来支持、验证。

参考文献

[1] 石江伟,于涛,高秀梅. 从临床药理学角度探讨中药治疗急性脑梗死研究进展[J]. 中草药,2015,46(14):2160-2166.

[2] 梅发光,王忠良,张义勤,等. 瓜蒌皮注射液对不稳定型心绞痛患者斑块稳定性的影响[J]. 河南中医,2016,36(11):1913-1915.

[3] 李飞高,刘西哲. 瓜蒌皮注射液临床应用研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(8):1627-1630.

[4] 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.

[5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:51-52.

[6] 黄智伟,黄建申,黄金武. 瓜蒌皮注射液对风痰阻络型脑卒中的临床疗效研究[J]. 世界中医药,2016,11(12):2661-2664.

[7] 张翠平. 用瓜蒌皮注射液对老年急性缺血性脑血管病患者进行治疗的效果分析[J]. 当代医药论丛,2016,14(7):129-130.

[8] 杨发满,黄新,敬泽慧. 瓜蒌皮注射液治疗老年急性缺血性脑血管病患者应用分析[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1415-1417.

[9] 周广怡,聂岁锋,戴良,等. 瓜蒌皮注射液对脑梗死患者血流动力学的影响[J]. 现代预防医学,2012,39(9):2307-2309.

[10] 刘艳艳,聂本津,张志明. 瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国医药指南,2010,8(30):286-288.

[11] 李爱峰. 栝楼 (*Trichosanthes kirilowii* Maxim.) 果皮化学成分研究[D]. 济南:山东中医药大学,2014.

[12] 卢鹏飞,施伟丽,王志国,等. 瓜蒌皮的临床应用及作用机制[J]. 中医杂志,2013,54(16):1428-1431.

[13] 贺春晖,赵懿清,周路遥,等. 药物不良反应瓜蒌皮注射液致不良反应 3 例[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(3):1-2.

[14] 张燕. 瓜蒌皮注射液致皮疹 1 例[J]. 内蒙古中医药,2014,33(29):32.

[15] 朱嘉. 瓜蒌皮注射液致输液反应及过敏性休克一例[J]. 国际中医中药杂志,2016,38(11):1041.

(2017-05-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 762 页)

[9] 吴家满,卓缘圆,钟宇玲,等. 调任通督针刺法配合穴位埋线治疗多囊卵巢综合征不孕症[J]. 吉林中医药,2014,34(5):526-529.

[10] 杨越红,洪建云,魏达友,等. 针刺治疗多囊卵巢综合征所致不孕的临床观察[J]. 广东医学院学报,2005,23(4):377-378.

[11] 黄道兰,许峰,温雅兰,等. 针药并用治疗多囊卵巢综合征所致不孕 30 例疗效观察[J]. 新中医,2011,43(8):85-86.

[12] 何禹坤. 中药加艾灸治疗脾肾虚型多囊卵巢综合征不孕的临

床分析[J]. 东方食疗与保健,2016,14(7):205.

[13] 肖慧莲,赖胜兰. 中药联合针刺治疗多囊卵巢综合征不孕不育 42 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(19):129-131.

[14] 钟春华,梁宝珠. 中药联合针灸疗法治疗多囊卵巢综合征合并不孕的临床疗效[J]. 海峡药学,2016,28(7):180-181.

[15] 许雪梅. 中药针灸结合治疗 87 例多囊卵巢综合征合并不孕的疗效分析[J]. 中国卫生产业,2013,11(1):177.

(2017-03-05 收稿 责任编辑:杨觉雄)