

2.4 两组治疗前后血液流变学指标变化(见表4)

表4 两组治疗前后血液流变学指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度	纤维蛋白原	
		高切	低切	mPa·s	g/L	
治疗组	治疗前	42	6.13±1.31	9.27±2.16	1.84±0.16	5.86±1.07
	治疗后	42	5.15±1.22 ¹⁾²⁾	7.85±1.63 ¹⁾²⁾	1.51±0.13 ¹⁾²⁾	3.13±1.08 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	42	6.06±1.23	9.09±2.17	1.85±0.32	5.32±1.04
	治疗后	42	5.89±1.34 ¹⁾	8.86±2.23 ¹⁾	1.81±0.55	4.27±1.23 ¹⁾

与同组治疗前比较,1) P<0.05;与对照组治疗后比较,2) P<0.05

3 讨论

脑梗死在中医学中属中风范畴,其病机为正气不足,血瘀痰凝,经脉瘀阻。因而气血流行不畅而发生中风,其中许多人因此而死亡,幸存者中半数以上留有瘫痪、失语等严重后遗症^[2]。而血液流变学、微循环、血流动力学等的改变在脑梗死的发病和病理过程中起了重要作用^[3]。络病理论是中医独特的理论,通心络胶囊以络病理论为指导,制定了益气活血通络的独特组方。方中人参为君,补益心血,使气旺血运,脉络通畅。水蛭、全蝎为臣药,水蛭为入络活血之佳品,全蝎解痉通络乃清代名医叶天士治络病的主要药物。土鳖虫逐瘀通络,蜈蚣搜风解痉,蝉蜕熄风止痉,赤芍散血行瘀,均为佐药。冰片芳香通窍,引诸药入络,用为使药。刘建勋等^[4]通过动物实验发现,通心络胶囊可明显改善心肌缺血和心肌梗死程度。对高血脂症有较好的预防作用。这从另一方面证实了该药对缺血性脑血管病的治疗功效。近几年来的研究表明,通心络胶囊可以降低血管内皮素,防止血管内膜增生,增加降钙素基因相关肽的含量,因此具有解除血管痉挛,扩张血管,增加脑局部血流量,降血脂,抗凝,抗血小板黏附

和聚集作用^[5]。

本观察表明,通心络胶囊对脑梗死恢复期患者的神经功能恢复有很好的疗效,有明显改善患者血液流变学指标及调脂作用,无肝肾损害,安全性高。

参考文献:

- [1] 中华神经科学会. 脑血管疾病分类诊疗要点[J]. 中华神经科杂志, 1996,29(6):376-383.
 - [2] 陈彦方,李舜伟. 脑部疾病诊断治疗学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2003:908.
 - [3] 张文波,石佳泉. 马来酸桂哌齐特注射液治疗急性脑梗塞血液流变学变化及疗效[J]. 中华神经医学杂志,2008,7(9):734-736.
 - [4] 刘建勋,尚晓泓,王刚,等. 通心络胶囊对实验性心肌缺血心律失常及实验高血脂血症的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(7):425-428.
 - [5] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2004:440-444.
- 作者简介:秦培森(1956—),男,毕业于山东大学,副主任医师,现工作于山东省日照市人民医院(邮编:276826);刘克英,工作于山东省日照市人民医院。

(收稿日期:2012-01-02)

(本文编辑 郭怀印)

法舒地尔治疗缺血性脑卒中的系统评价

冯治国,何润源,侯玉立

摘要:目的 系统评价法舒地尔治疗缺血性脑卒中的疗效。方法 通过计算机检索 Cochrane Library、Medline、Embase、CBM、CNKI、VIP、万方数据库等,手工检索中华神经科杂志等相关杂志,收集国内外关于法舒地尔治疗缺血性脑卒中的随机对照试验(RCT)。按照 Cochrane 协作网系统评价的方法进行评价。结果 共纳入 24 篇已发表文献(2 364 例患者),包括 2 个安慰剂对照试验、11 个阴性对照试验和 11 个阳性对照试验。结果显示,法舒地尔随访 3 个月的病死率与对照组比较差异无统计学意义。对残疾率的判定,6 个研究采用改良 Randin 量表(MRS)评分、17 个研究采用日常生活活动能力量表巴氏指数(BI)评分,分别进行 Meta 分析,提示法舒地尔可以明显改善患者 MRS 及 BI 评分情况,与对照组比较差异有统计学意义。结论 本系统评价结果提示法舒地尔能有效改善缺血性脑卒中患者残疾功能状态,提高患者的日常生活能力。但法舒地尔对缺血性脑卒中的远期死亡和残疾的疗效尚需进一步研究。

关键词:法舒地尔;缺血性脑卒中;系统评价;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R743 R255.2 文献标识码:B 文章编号:1672-1349(2012)04-0424-04

缺血性脑卒中是神经系统的常见病、多发病,其高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率的特点使其成为世界范围内危害极大、亟待攻克的一种疾病。但迄今为止,除重组组织型纤溶酶原激活物(rtPA)、阿司匹林被世界各国的指南^[1,2]作为 I 类建议, A 级证据推荐外,其治疗上尚缺乏公认的有充分证据证明能普遍应用而且特别有效的药物。

随着细胞生物学与分子生物学的发展,Rho 激酶抑制剂作为新的神经保护剂对急性缺血性脑损害的神经营养和治疗作用引起了世界广泛的关注。盐酸法舒地尔是唯一一个已经上市的 Rho 激酶抑制剂,关于其对缺血性脑卒中的治疗,疗效评价不

一。付秀娟等^[3]收集了 2009 年 11 月以前的相关研究,对法舒地尔治疗急性脑梗死进行了 Meta 分析,显示法舒地尔能改善急性脑梗死患者神经功能缺损。为了更进一步了解法舒地尔的疗效和分析新发表的研究结果,本研究采用循证医学最成熟可靠的方法——Cochrane 系统评价的方法,尽可能收集全世界关于法舒地尔对缺血性脑卒中治疗的研究,对其疗效进行客观评价,为其临床合理应用和指南制定提供循证医学的有力证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 缺血性脑卒中患者,年龄、性别、种族不限。缺血性脑卒中的诊断符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[4],或符合 WHO 卒中诊断标准^[5],并经 CT 和/或磁共振成像(MRI)排除脑出血的患者。

1.1.3 干预措施 试验组所有缺血性脑卒中患者均使用法舒地尔,包括:法舒地尔与安慰剂对照(两组其他治疗一致);法舒地尔+其他治疗与其他治疗对照;法舒地尔+其他治疗与阳性药物对照+其他治疗对照。其他治疗为除法舒地尔外的任何其他药物和非药物治疗,试验组与对照组所用的其他治疗应该一致。对治疗开始时间、剂量、疗程、给药途径不作限制。

1.1.4 结局指标 凡采用下列一项或两项疗效判定指标的试验均被纳入:病死率;残疾率。

1.2 检索策略 计算机检索 Cochrane 协作网临床对照试验中心注册数据库(CENTRAL,2011 年第 4 期)、Medline(1950 年 1 月—2011 年 11 月)、Embase(1980 年 1 月—2011 年 11 月)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978 年 1 月—2011 年 11 月)、中国期刊全文数据库(CNKI,1979 年 1 月—2011 年 11 月)、中文科技期刊全文数据库(VIP,1989 年 1 月—2011 年 11 月)、万方数据库(1982 年 1 月—2011 年 11 月)、世界卫生组织国际临床试验注册平台(WHO ICTRP)、中国临床试验注册中心(ChiCTR)等,手工检索《中华神经科杂志》、《中风与神经疾病杂志》等十余种相关杂志。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取 用文献管理软件整理并排除重复文献,通过阅读文题和摘要排除明显不相关的研究,再精读全文进一步筛选出符合纳入标准的文献。使用统一制定的资料提取表格提取相关数据,并按照 Cochrane Handbook 5.0.2 推荐的“偏倚风险评估”工具进行方法学质量评价(包括随机分配方案、分配方案的隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源六方面)^[6]。文献筛选、质量评价与数据提取均由两名研究者独立完成并互相核对,如有分歧,通过讨论或由第三位研究者协助解决;若数据缺失,通过与文献作者联系获取相关信息。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.0.25 软件进行统计分析。首先根据不同资料类型确定效应量,通常分类资料使用相对危险度(RR)和 95%CI 表示效应量大小,定量资料用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其 95%CI 表示效应量大小。然后进行异质性分析,常见的异质性可分为临床异质性、统计学异质性和方法学异质性。若研究间存在临床异质性,则分别进行描述。采用卡方检验估计是否存在统计学异质性, I^2 统计量评价其异质性大小。若异质性无统计学差异($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之使用随机效应模型进行 Meta 分析,并通过亚组分析和敏感性

分析寻找导致异质性的可能原因。

2 结果

2.1 纳入研究特征 最终纳入符合标准的 RCT 文献 24 篇^[7-30]。24 个研究共纳入 2 364 例患者。其中试验组 1 200 例,对照组 1 164 例。包括 2 个安慰剂对照试验^[7,26],11 个阴性对照试验和 11 个阳性对照试验,试验组均使用法舒地尔注射液 30 mg 或 60 mg 静脉输注,对照组除了安慰剂、阴性(空白)对照、阳性对照外,所用的其他治疗同试验组一致。24 个研究中,1 个研究^[11]提供了随访期内的死亡人数;23 个研究报道了随访期内的残疾率指标,其中 6 个研究^[7-9,13,27,29]采用改良 Rankin 量表(MRS),17 个研究^[10,12,14-26,28,30]采用日常生活活动能力量表巴氏指数(BI)。

2.2 纳入研究质量评价 24 个研究中,1 个安慰剂对照研究^[7]描述了随机分组的方法、进行了分配隐藏和采用双盲评价疗效,质量较高;2 个研究^[8,27]报道了采用投掷硬币法进行随机分组和采用双盲评价疗效,未报道是否实施分配隐藏;2 个研究^[20,22]报道了采用随机数字表法进行随机分组,未报道是否实施分配隐藏和盲法;其余研究虽描述采用随机对照试验,但未描述具体随机分组的方法、是否实施分配隐藏和是否采用盲法评价疗效,经对原作者信件调查,无反馈结果。所有研究均提供了治疗组和对照组基线资料(性别、平均年龄、入组时神经功能缺损程度),两组差异均无统计学意义。

2.3 疗效分析

2.3.1 病死率 24 个研究中仅刘平^[11]的研究提供了随访期(≥ 3 个月)未死亡病例数,研究结果显示,与对照组比较,法舒地尔组随访 3 个月病死率的差异无统计学意义[RR=1.00, 95%CI(0.07,15.30)]。

2.3.2 残疾率 1 个安慰剂对照研究^[7]采用 MRS 评分评价残疾改善有效率,提示法舒地尔组残疾改善有效率与对照组比较差异有统计学意义[RR=1.29, 95%CI(1.10,1.52), $P=0.002$],法舒地尔组残疾改善有效率优于对照组。2 个阴性(空白)对照研究^[13,29]采用 MRS 评分评价残疾改善有效率,Meta 分析显示各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),故采用固定效应模型合并效应量[RR=1.35, 95%CI(1.16,1.57), $P=0.0001$],结果显示两组残疾改善有效率差异有统计学意义,法舒地尔组残疾改善有效率优于对照组(见图 1)。3 个阳性对照研究^[8,9,27]采用 MRS 评分评价残疾改善有效率,Meta 分析显示各研究间无统计学异质性($P=0.46, I^2=0$),故采用固定效应模型合并效应量[RR=1.18, 95%CI(1.03,1.34), $P=0.01$],结果显示两组残疾改善有效率差异有统计学意义,法舒地尔组残疾改善有效率优于对照组(见图 2)。

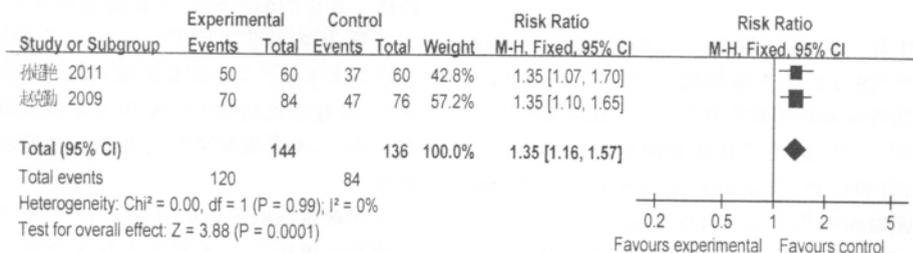


图 1 采用 MRS 评分评价治疗未残疾功能改善有效率的 Meta 分析(阴性对照组)

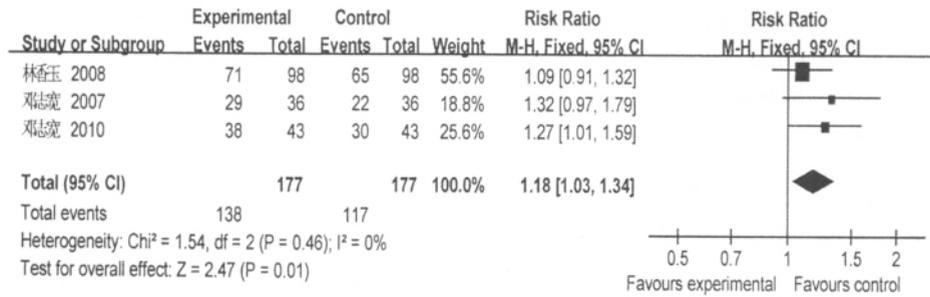


图 2 采用 MRS 评分评价治疗未残疾功能改善有效率的 Meta 分析(阳性对照组)

1 个安慰剂对照研究^[26]采用 Barthel Index(BI)评分评价患者日常生活能力状态,提示法舒地尔组 BI 评分与对照组比较差异有统计学意义(MD=5.60, P<0.000 01),法舒地尔组患者日常生活能力状态优于对照组。10 个阴性(空白)对照研究^[12,15,16,18-20,22-24,28]采用 BI 评分评价患者日常生活能力状态,Meta 分析显示各研究间无统计学异质性(P=0.06, I²=45%),故采用固定效应模型合并效应量[MD=14.67, 95%CI(12.80, 16.55), P<0.000 01],结果显示两组患者日常生活能力状态差异有统计学意义,法舒地尔组患者日常生活能力状态优于对照

组(见图 3)。6 个阳性对照研究^[10,14,17,21,25,30]采用 BI 评分评价患者日常生活能力状态,Meta 分析显示各研究间存在统计学异质性(P<0.000 01, I²=88%),故采用随机效应模型合并效应量[MD=14.18, 95%CI(8.82, 19.55), P<0.000 01],结果显示两组患者日常生活能力状态差异有统计学意义,法舒地尔组患者日常生活能力状态优于对照组(见图 4)。对异质性大、采用 BI 评分的这 6 个阳性对照研究进行不同剂量和不同疗程的亚组分析,未能发现差异。

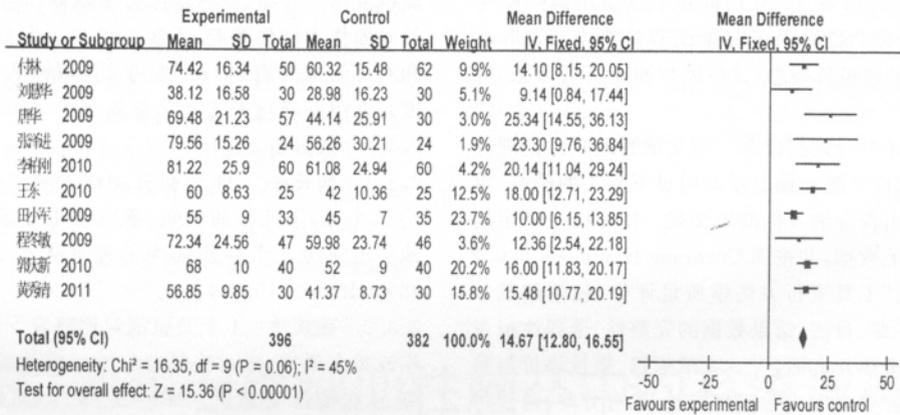
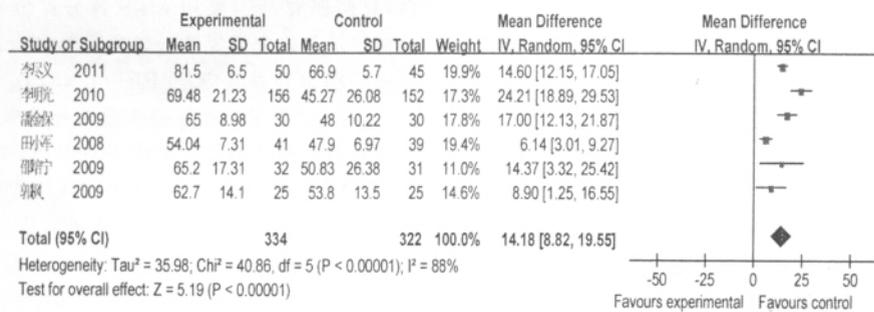


图 3 采用 BI 评分评价患者日常生活能力状态的 Meta 分析(阴性对照组)



Aorta rings

图 4 采用 BI 评分评价患者日常生活能力状态的 Meta 分析(阳性对照组)

3 讨论

本研究共纳入 24 篇文献,均为随机对照试验。仅有一篇多中心安慰剂对照研究^[7]的方法学质量较高,同时描述了随机分组的方法、分配隐藏的方法和采用双盲评价疗效,故结果较为可靠。其余仅 4 个研究^[8,20,22,27]描述了具体的随机分组的方法,2 个研究^[8,27]采用双盲评价疗效,其余的均未描述具体随机分组的方法、是否实施分配隐藏和是否采用盲法评价疗效。因此,纳入的研究大部分质量不高,可能存在选择性偏倚、测量性偏倚和实施偏倚,影响了结论的可靠性,研究的方法学质量有待进一步

提高。真正的随机分组与盲法的高质量研究的关键,从纳入的文献看,国内的临床研究对这两点没有足够的重视。纳入文献包括英文 1 篇^[7],为日本研究;其余^[8-30]均为中文文献,为我国研究;没有查找到欧美国家相关文献报道,存在发表偏倚可能性大。所以,本研究结果相对亚洲人种的治疗而言,可能有一定代表性。

在缺血性脑卒中的临床试验中,病死率和残疾率是主要的疗效判定指标^[31]。本研究中仅 1 个研究^[11]提供了随访 3 个月的死亡病例数,结果显示,对患者死亡率的影响与对照组比较,

差异无统计学意义。在治疗与随访期末(14 d 至 3 个月),对残疾率进行判定,6 个研究采用 MRS 评分评价残疾改善有效率,17 个研究采用 BI 评分评价患者日常生活能力状态,法舒地尔可以明显改善患者 MRS 及 BI 评分情况,与对照组比较差异有统计学意义,提示法舒地尔能减轻残疾功能状态,有效改善患者的日常生活能力状态。采用 MRS 评分评价残疾改善有效率的研究同质性好($I^2=0$),且其中包含 1 个多中心安慰剂对照研究^[7]的方法学质量较高,实施了随机、分组隐藏和双盲,2 个研究^[8,27]描述了随机分组情况和采用双盲评价疗效,故结果较为可靠。

综上所述,基于当前证据,法舒地尔能有效改善残疾功能状态,提高患者的日常生活能力,但其对远期(3 个月~6 个月)死亡和残疾的疗效尚需进一步研究。我们期待开展大样本、多中心、高质量的随机对照试验,能够报道长期随访指标,充分和规范报道不良反应,以获得更为科学可靠的证据。

参考文献:

[1] Adams HP, Del Zoppo GJ, Alberts MJ, *et al*. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke[J]. Stroke, 2007, 38: 1655-1711.

[2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 1-8.

[3] 付秀娟, 王莉梅. 法舒地尔注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1783-1786.

[4] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

[5] WHO Special Report. Stroke: Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy[J]. Stroke, 1989, 20(10): 1407-1431.

[6] Julian PT, Douglas GA. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5. 0. 2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009.

[7] Shibuya M, Hirai S, Seto M, *et al*. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial[J]. J Neurological Sciences, 2005, 238: 31-39.

[8] 邓志宽, 陈晓燕, 王若丹, 等. 法舒地尔与丁咯地尔治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 中国临床神经科学, 2007, 15(5): 482-485.

[9] 林香玉, 黄萍, 栾秀香, 等. Rho 激酶抑制剂对急性缺血性脑卒中的治疗研究[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(13): 23-24.

[10] 田小军, 郝洁, 吉四辈, 等. 法舒地尔治疗急性脑梗死的疗效[J]. 临床荟萃, 2008, 23(24): 1793-1795.

[11] 刘平. 法舒地尔对急性脑梗死患者血清 hs-CRP 和 TNF- α 的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(31): 18-19.

[12] 田小军, 郝洁, 吉四辈. 法舒地尔联合低分子肝素钠治疗急性脑梗死 33 例[J]. 中国实用医刊, 2009, 36(6): 53-54.

[13] 赵克勤, 夏友华, 严忠文. 法舒地尔治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(6): 480-482.

[14] 郭枫, 麻亚晶. 法舒地尔注射液治疗急性缺血性脑卒中神经学及血液流变学临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(13): 1706-1707.

[15] 唐华, 赵合庆. 添加盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死时血清炎症因子的变化及疗效评价[J]. 中国临床神经科学, 2009, 17(3): 307-309.

[16] 付林, 袁光雄. 盐酸法舒地尔、依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2009, 14(1): 27-34.

[17] 邵培宇. 盐酸法舒地尔对急性缺血性脑血管病的疗效分析[J]. 黑龙江医学, 2009, 33(8): 617-619.

[18] 张译进, 吴朝文. 盐酸法舒地尔治疗急性脑干梗死的临床分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(35): 57-58.

[19] 刘慧华. 盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死 30 例[J]. 医药导报, 2009, 28(8): 1043-1045.

[20] 程冬敏, 王珏. 盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死 47 例效果分析[J]. 南通医学院学报, 2009, 29(6): 471-472.

[21] 潘金保, 王东. 盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中南药学, 2009, 7(1): 63-65.

[22] 郭新庆, 郭芳玉, 吴穹, 等. 法舒地尔治疗急性脑梗死的疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(5): 362-364.

[23] 王东, 张咏, 潘金保, 等. 东菱迪芙联合法舒地尔治疗急性进展型脑梗死临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(5): 452-453.

[24] 李柏刚, 张严卓, 刘建鑫. 法舒地尔联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(33): 8100-8101.

[25] 李明光, 邓红琼, 李彦, 等. 法舒地尔治疗急性脑梗死 15 例疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(31): 52-53.

[26] 任丁, 黄建民, 王凯华. 法舒地尔注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(33): 70-71.

[27] 邓志宽, 吴静, 王若丹, 等. 盐酸法舒地尔对急性脑梗死的疗效及其对血清 hsCRP 含量的影响[J]. 中国药业, 2010(5): 13-15.

[28] 黄秀清. 盐酸法舒地尔注射液治疗急性脑梗死 30 例观察[J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(3): 323-324.

[29] 孙超艳. 法舒地尔治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 昆明医学院学报, 2011(5): 103-106.

[30] 李尽义, 贾永林, 景黎君, 等. 盐酸法舒地尔与低分子肝素联合治疗急性后循环脑梗死的临床研究[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(1): 20-26.

[31] 吴波, 刘鸣. 脑卒中临床试验疗效判定现状及趋势[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(3): 177-179.

作者简介:冯治国(1977—),男,现为山西医科大学第一临床医学院神经内科在读硕士研究生(邮编:030001);何润源,现为山西医科大学在读硕士研究生;侯玉立(通讯作者),工作于山西医科大学第一医院(邮编:030001)。

(收稿日期:2012-02-10)
(本文编辑 郭怀印)