

文章编号:1003-2754(2020)02-0118-05

丁苯酞软胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死的 Meta 分析

孔静敏, 刘长英, 朱杉杉, 李晶娅, 仪凡, 张根明

摘要: **目的** 系统评价丁苯酞联合阿司匹林治疗急性脑梗死的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 CNKI、wanfang、VIP、Sinomed、Pubmed、Cochrane Library 数据库,检索时限从建库截止至 2019 年 10 月。根据纳入和排除标准筛选出符合要求的随机对照研究(RCT),采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 15 篇文献,共计 1375 例。Meta 分析结果显示:治疗组的痊愈率优于单一用药[$RR = 1.56, 95\% CI(1.16, 2.10), Z = 2.93 (P = 0.003)$],加用其他治疗[$RR = 1.99, 95\% CI(1.30, 3.05), Z = 3.16 (P = 0.002)$];治疗组的有效率优于单一用药[$RR = 1.41, 95\% CI(1.22, 1.64), Z = 4.52 (P < 0.00001)$],加用其他治疗[$RR = 1.24, 95\% CI(1.12, 1.38), Z = 4.07 (P < 0.0001)$];治疗组的 NIHSS 评分低于单一用药[$MD = -2.79, 95\% CI(-3.72, -1.86), Z = 5.86 (P < 0.00001)$],加用其他治疗[$MD = -2.70, 95\% CI(-3.54, -1.85), Z = 6.26 (P < 0.00001)$];安全性方面,两组差异均无统计学意义。**结论** 丁苯酞联合阿司匹林治疗急性脑梗死的疗效显著,且临床应用安全。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 阿司匹林; 急性脑梗死; Meta 分析

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Meta-analysis of butylphthalide soft capsules combined with aspirin in treatment of acute cerebral infarction

KONG Jingmin, LIU Changying, ZHU Shanshan, et al. (Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of butylphthalide combined with aspirin in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, sinomed, PubMed, Cochrane library databases were searched by computer from the building time to October 2019. According to the inclusion and exclusion criteria, the eligible RCT was selected and Meta-analysis was carried out by Revman 5.3 software. **Results** A total of 1375 cases were included in 15 articles. The results from Meta-analysis demonstrated that the cure rate of the treatment group was superior to that of the single drug [$RR = 1.56, 95\% CI(1.16, 2.10), Z = 2.93 (P = 0.003)$], additional other treatments [$RR = 1.99, 95\% CI(1.30, 3.05), Z = 3.16 (P = 0.002)$]; the effective rate of the treatment group was superior to that of the single drug [$RR = 1.41, 95\% CI(1.22, 1.64), Z = 4.52 (P < 0.00001)$], additional other treatments [$RR = 1.24, 95\% CI(1.12, 1.38), Z = 4.07 (P < 0.0001)$]; the NIHSS score of the treatment group was lower than that of the single drug [$MD = -2.79, 95\% CI(-3.72, -1.86), Z = 5.86 (P < 0.00001)$], additional other treatments [$MD = -2.70, 95\% CI(-3.54, -1.85), Z = 6.26 (P < 0.00001)$]. There was no significant difference in safety between the two groups. **Conclusion** Butylphthalide combined with aspirin is effective and safe in the treatment of acute cerebral infarction.

Key words: Butylphthalide soft capsules; Aspirin; Acute cerebral infarction; Meta-analysis

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是神经系统常见病、多发病,约占全部卒中病的 87%^[1],具有致死率、致残率高等特点^[2]。目前临床针对 ACI 主要采取溶栓、抗血小板、神经保护等治疗。阿司匹林和丁苯酞是治疗本病的常用药物,前者是一种抗血小板聚集药,临床已广泛使用,后者是我国自主研发的一种药物,主要用于治疗轻、中度急性缺血性脑梗死^[3,4]。近年来,有关丁苯酞联合阿司匹林治疗 ACI 的临床报道日渐增多,但尚缺乏循证医学证据的支持,且未见两药联用治疗 ACI 系统评价的相关报道。本文将采用 Meta 分析评价其疗效和安全性,以期临床合理用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验(RCT),限中、英文。(2)研究对象:确诊为急性脑梗死患者。(3)干预措施:①治疗组采用丁苯酞软胶囊 0.2 g tid + 阿司匹林肠溶片 0.1 g qd + 其他治疗,对照组采用丁苯酞软胶囊 0.2 g tid 或阿司匹林肠溶片

收稿日期:2019-10-14;修订日期:2020-01-29

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No. JDZX2015050)

作者单位:(北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

通讯作者:张根明, E-mail: zhanggenming@163.com

0.1 g qd + 其他治疗;②两组均给予常规治疗,包括营养支持、脱水降颅压、控制血脂、降压降糖等对症治疗;③疗程 2 w。(4)结局指标:①痊愈率;②有效率:采用全国第四届脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[5]中的临床疗效评定标准,有效率(%)=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数×100%;③神经功能缺损程度:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分标准;④安全性指标。以神经功能缺损程度为主要指标。

1.2 排除标准 (1)动物实验、综述或重复发表的文献;(2)半随机或非随机对照试验;(3)组间无基线比较;(4)结局指标不符;(5)数据资料不完整;(6)药物使用剂量不符或不详。

1.3 检索策略 计算机依次检索 CNKI、wanfang、VIP、Sinomed、Pubmed、Cochrane Library 数据库。中文检索词:(1)“丁苯酞软胶囊”or“恩必普”or“丁基苯酞”or“dl-3-正丁基苯酞”;(2)“阿司匹林”;(3)“脑梗死”or“脑梗塞”or“脑栓塞”or“脑血栓”or“缺血性脑卒中”or“缺血性中风”。英文检索词:(1)“dl-3-n-butylphthalide”or“butylphthalide”;(2)“aspirin”;(3)“cerebral ischemic stroke”or“cerebral infarction”。文献检索时限从建库至2019年10月。

1.4 资料提取 制定统一资料提取表,由2名研究员独立提取有效数据资料,并交叉核对,若有分歧,通过双方商讨解决或寻求专业人士协助裁决。

资料提取表内容包括作者姓名、发表年份、疗程、样本量、干预措施、结局指标、随机方法等。

1.5 文献质量评价 参照 Cochrane 手册 5.1.0 制定的 RCT 偏倚风险评价工具,评估各项研究的偏倚风险,包括:(1)随机序列产生(选择偏倚);(2)分配隐藏(选择偏倚);(3)研究者与受试者施盲(实施偏倚);(4)研究结局盲法评价(测量偏倚);(5)结果数据的完整性(随访偏倚);(6)选择性报告研究结果(报告偏倚);(7)其他偏倚来源(其他偏倚)。并采用 RevMan 5.3 软件绘制偏倚风险图。

1.6 统计学处理 运用 RevMan 5.3 软件对提取数据进行 Meta 分析。二分类变量用相对危险度(RR),连续型变量用均数差(MD),二者均用 95% 可信区间(CI)。异质性采用 χ^2 检验,当异质性较小($P > 0.1, I^2 \leq 50%$)时,采用固定效应模型,反之则用随机效应模型。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。并采用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出中文文献 233 篇,英文文献 5 篇,剔除后剩余文献 115 篇,阅读文献题目、摘要排除 51 篇,下载并阅读全文后剔除 49 篇,最后纳入中文文献 15 篇(见图 1)。

2.2 纳入文献特征 共纳入 15 项研究^[6~20],皆为中文,共有 1375 例患者,其中,治疗组 687 例,对照组 688 例(见表 1)。

表 1 纳入研究基本特征

| 作者 | 发表年份 | 疗程(w) | 样本量(例) | | 干预措施 | | 结局指标 | 随机方法 |
|---------------------|------|-------|--------|-----|---------|-------|------|-------|
| | | | 治疗组 | 对照组 | 治疗组 | 对照组 | | |
| 闵阳 ^[6] | 2018 | 2 | 50 | 50 | R+A+D | R+A | ①②③ | 抛硬币法 |
| 徐向东 ^[7] | 2017 | 2 | 43 | 43 | R+A+D | R+A | ② | 不详 |
| 严秋风 ^[8] | 2017 | 2 | 50 | 50 | R+A+D | R+A | ③ | 不详 |
| 任新光 ^[9] | 2013 | 2 | 40 | 40 | R+A+D+Q | R+A+Q | ③ | 不详 |
| 张世平 ^[10] | 2018 | 2 | 44 | 44 | R+A+D | R+A | ② | 简单随机法 |
| 丁国美 ^[11] | 2017 | 2 | 55 | 55 | R+A+D | R+A | ①② | 随机数字表 |
| 李淑敏 ^[12] | 2009 | 2 | 50 | 50 | R+A+D+Q | R+A+Q | ①②③ | 不详 |
| 西颖 ^[13] | 2011 | 2 | 40 | 35 | R+A+D+Q | R+A+Q | ①②③ | 不详 |
| 邹浩 ^[14] | 2016 | 2 | 48 | 48 | R+A+D+Q | R+A+Q | ①② | 不详 |
| 万同梅 ^[15] | 2011 | 2 | 60 | 60 | R+A+D | R+A | ③ | 不详 |
| 王安海 ^[16] | 2015 | 2 | 64 | 70 | R+A+D | R+A | ③ | 不详 |
| 苏学军 ^[17] | 2012 | 2 | 30 | 30 | R+A+D | R+A | ③ | 不详 |
| 王新文 ^[18] | 2009 | 2 | 30 | 30 | R+A+D | R+A | ① | 不详 |
| 高明达 ^[19] | 2013 | 2 | 40 | 40 | R+A+D+Q | R+A+Q | ③ | 不详 |
| 王天才 ^[20] | 2012 | 2 | 43 | 43 | R+A+D | R+A | ③ | 不详 |

注:R:常规治疗;A:阿司匹林 0.1 g qd;D:丁苯酞软胶囊 0.2 g tid;Q:其他治疗;①:有效率;②:痊愈率;③:神经功能缺损程度

2.3 纳入文献质量 纳入的 15 篇文献均提及随机字样,仅 3 篇文献^[6,10,11]描述了具体随机方法,所有文献均未提及分配隐藏和盲法,5 篇文献^[7,10,11,14,18]存在选择性报告,2 篇文献^[10,18]结局数据不完整,且均未说明原因,15 篇文献皆未描述其他偏倚(见图 2、图 3)。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 治疗 2 w 的痊愈率比较 7 项研究^[6,7,10~14]报道了痊愈率,根据治疗药物不同进行亚组分析,其中,4 项研究^[6,7,10,11]仅采用单一药物治疗,3 项^[12~14]加用其他治疗,经异质性检验,前者 $P = 0.10, I^2 = 53%$,经检验明确异质性来源于徐向东^[7],考虑可能与两组患者病情严重程度分配不均有关,将其剔除后重新分析 $P = 0.48, I^2 = 0%$;后者 $P = 0.97, I^2 = 0%$,两者均表示组间无异质性,采用固定效应模型。结果显示:两亚组治疗组痊愈率均高于对照组,差异有统计学意义。前者 $[RR = 1.56, 95% CI(1.16, 2.10), Z = 2.93 (P = 0.003)]$,后者 $[RR = 1.99, 95% CI(1.30, 3.05), Z = 3.16 (P = 0.002)]$ (见图 4)。

2.4.2 治疗 2 w 的有效率比较 6 项研究^[6,11~14,18]报道了有效率,根据治疗药物不同进行亚组分析,其中 3 项^[6,11,18]采用单一药物治疗,3 项^[12~14]加用其他治疗,经异质性检验,前者 $P = 0.68, I^2 = 0%$,后者 $P = 0.29, I^2 = 18%$,采用固定效应模型。结果显示:两亚组治疗组有效率均高于对照组,差异有统计学意义。前者 $[RR = 1.41, 95% CI(1.22, 1.64), Z = 4.52 (P < 0.00001)]$,后者 $[RR = 1.24, 95% CI(1.12, 1.38), Z = 4.07 (P < 0.0001)]$ (见图 5)。

2.4.3 治疗 2 w 的 NIHSS 评分比较 10 项研究^[6,8,9,12,13,15~17,19,20]报道了神经功能缺损程度,依据不同药物分别对两者进行亚组分析,其中有 6 项研究^[6,8,15~17,20]仅使用单一药物,4 项^[9,12,13,19]加用其他治疗,经异质性检验,前者 $P < 0.0001, I^2 = 81%$,后者 $P = 0.08, I^2 = 56%$;二者均采用随机效应模型,结果显示:两亚组治疗组 NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义。前者 $[MD = -2.79, 95% CI(-3.72, -1.86), Z = 5.86 (P < 0.00001)]$;后者 $[MD = -2.70, 95% CI(-3.54, -1.85), Z = 6.26 (P < 0.00001)]$ (见图 6)。

2.4.4 安全性评价 有 8 项研究^[7,12~17,19]报道了不良反应,其中一项研究^[17]表示未发生不良反应,一项研究^[7]已被剔除。6 项研究^[12~16,19]对药物不良反应发生的具体情况进行了描述,其中治疗组 26 例:转氨酶升高 11 例,消化道出血 5 例,胃肠道反

应 6 例,皮疹 1 例,发热 1 例,其他 2 例;对照组 19 例:转氨酶升高 6 例,消化道出血 7 例,胃肠道反应 3 例,皮疹 2 例,其他 1 例。各研究间无异质性($P = 0.67, I^2 = 0%$),采用固定效应模型,结果显示:差异无统计学意义。 $[RR = 1.29, 95% CI(0.74, 2.24), Z = 0.89 (P = 0.37 > 0.05)]$ (见图 7)。提示丁苯酞软胶囊联合阿司匹林并未显著增加不良反应的发生。

2.4.5 敏感性分析 为了验证本次 Meta 分析中各亚组间结果的稳定性,本文采取了敏感性分析。对于不同变量本文采用了不同的检验策略:(1)改变统计模型法:本研究中所有二分类变量(痊愈率、有效率、不良反应)经异质性检验显示,各亚组异质性均较小,其中异质性最大为 $P = 0.29, I^2 = 18%$,均采用了固定效应模型;换用随机效应模型后重新分析(见表 2),结果表明,治疗组痊愈率、有效率差异有统计学意义;而不良反应方面,差异无统计学意义。(2)去除单项研究法:将报道 NIHSS 评分的 10 项研究逐一剔除后依次重新进行 Meta 分析,结果显示,得出的 MD 值均无明显变化。提示纳入的单篇文献对本研究总效应量影响较小,表明本研究所得结果稳定性好。

2.4.6 发表性偏倚 针对不良反应绘制漏斗图。结果显示,图形中散点分布不均匀,提示存在发表性偏倚的可能性较大(见图 8)。

表 2 敏感性分析结果

| 结局指标 | 亚组组别 | RR 值(95% CI) | Z 值 | P 值 |
|------|------|------------------|------|----------|
| 痊愈率 | A | 1.52(1.14, 1.03) | 2.82 | 0.005 |
| | B | 1.99(1.31, 3.04) | 3.2 | 0.001 |
| 有效率 | A | 1.39(1.20, 1.60) | 4.48 | <0.00001 |
| | B | 1.23(1.10, 1.38) | 3.55 | 0.0004 |
| 不良反应 | - | 1.22(0.69, 2.15) | 0.67 | 0.500 |

注:A:丁苯酞+阿司匹林;B:丁苯酞+阿司匹林+其他治疗

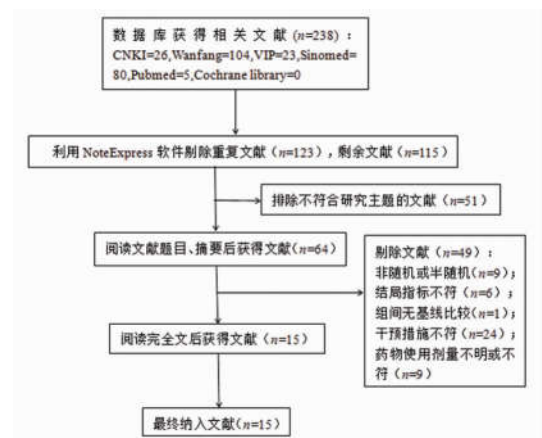


图 1 文献筛选流程图

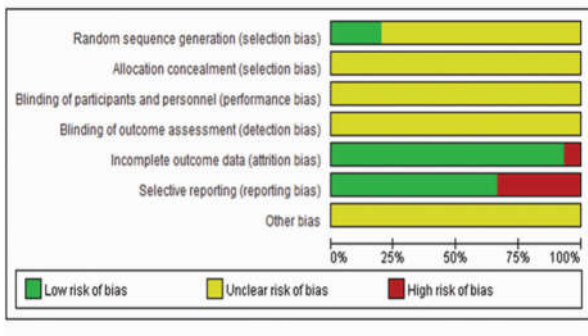


图2 偏倚风险图

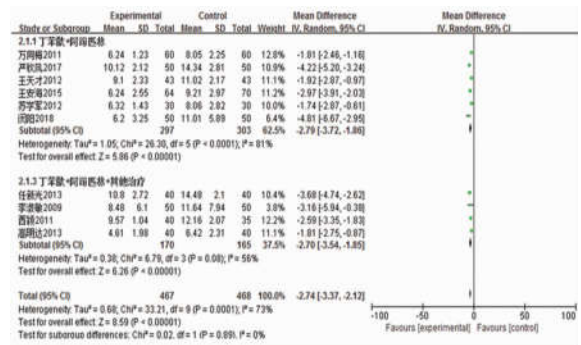
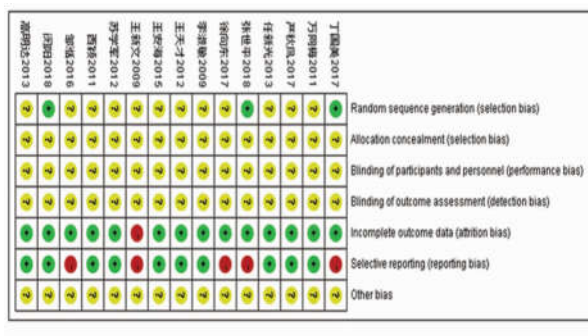


图6 NHISS评分森林图



显示,治疗 2 w 后,阿司匹林联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效及神经功能缺损程度均优于对照组,表明两药联合使用可以显著提高临床疗效,改善神经功能。在安全性方面,两组不良反应主要表现在过敏反应、胃肠道反应及肝功能异常等方面。Meta 分析结果显示,阿司匹林和丁苯酞软胶囊联合使用与单用一种药物相比,二者不良反应无统计学差异,表明丁苯酞联合阿司匹林治疗 ACI 并未增加不良反应的发生。

为了检验结果的可靠性及稳定性,本文采用了敏感性分析。二分类变量中各组异质性较小,均采用固定效应模型分析。但是,统计学检验没有异质性并不表明实际没有异质性,因此换用更为严格的分析方法随机效应模型重新分析,以验证研究结果是否真实可靠^[25];同时采用逐一剔除单项研究的方法来检验异质性较大的连续性变量(NHIS 评分)。结果提示治疗组疗效均显著优于对照组,且组间不良反应无统计学差异,可表明本次研究所得结果稳定可靠。

本次研究整个分析过程严谨,所得结果可靠、可信,在指导临床合理用药时具有较高的参考价值。但漏斗图的偏态分布提示有一定的发表偏倚,加之受到纳入文献质量和数量影响,使得本研究的证据强度受限。日后仍需开展更多高质量 RCT 来验证本研究。

[参考文献]

- [1] Kumar P, Kumar A, Srivastava MK, et al. Association of transforming growth factor beta-1-509C/T gene polymorphism with ischemic stroke: A meta analysis[J]. Basic Clin Neurosci, 2016, 7(2): 91-96.
- [2] Wang K, Zhang D, Wu J, et al. A comparative study of danhonginjection and salvia miltiorrhiza injection in the treatment of cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(22): e7079.
- [3] 杨媛媛,姚 辉,孙玉坤,等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(32): 4-7.
- [4] 陆国庆,吴雪钗,胡婷婷. 恩必普[J]. 中国新药杂志, 2006, 7: 572-573.
- [5] 脑卒中. 患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 6: 62-64.
- [6] 闵 阳. 阿司匹林联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. 中国医药指南, 2018, 16(30): 52-53.
- [7] 徐向东. 阿司匹林联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的效果分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(6): 1096-1097.
- [8] 严秋凤,谢 宁. 丁苯酞胶囊对急性脑梗死患者血清 SOD、NSE 的影响[J]. 中南药学, 2017, 15(4): 535-537.
- [9] 任新光,李 昕. 丁苯酞治疗急性脑梗死患者的临床疗效及对血清 NSE、S-100B 蛋白的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(8): 18-20.
- [10] 张世平. 阿司匹林联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗塞的临床效果观察[J]. 特别健康, 2018, 18: 109.
- [11] 丁国美,倪爱娜,姚彦杰. 丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对血清 C 反应蛋白的影响[J]. 现代实用医学, 2017, 29(4): 429-430.
- [12] 李淑敏,范铁平,王 翠. 丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(8): 24-25.
- [13] 西 颖,苏 波. 丁苯酞治疗急性脑梗死 40 例疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(10): 1205-1206.
- [14] 邹 浩,凌秋平. 阿司匹林联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗塞的临床效果分析[J]. 中国医学工程, 2016, 24(9): 70-72.
- [15] 万同梅,杨言府,朱荣华,等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死 60 例临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(12): 1056-1058.
- [16] 王安海,王玉洁,牛金霞. 丁苯酞软胶囊联合治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(16): 2165-2166.
- [17] 苏学军. 丁苯酞治疗缺血性脑梗死的临床分析[J]. 中国现代医生, 2012, 50(23): 48-49.
- [18] 王新文,董力群. dl-3-正丁基苯酞联合阿司匹林治疗脑梗死疗效观察[J]. 心脑血管病防治, 2009, 9(1): 29-30.
- [19] 高明达. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死 40 例[J]. 中国药业, 2013, 22(13): 83-84.
- [20] 王天才. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死 43 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(14): 171-172.
- [21] 袁晓勇. 丁苯酞的药理作用与药动学研究及临床评价[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(15): 6-8.
- [22] Qin C, Zhou PT, Wang LP, et al. Dl-3-N-butylphthalide attenuates ischemic reperfusion injury by improving the function of cerebral artery and circulation[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2019, 39(10): 2011-2021.
- [23] 徐少峰. 丁基苯酞抑制血栓形成的研究[A]. 中国药理学会. 第八届全国生化药理学术讨论会暨第七届 Servier 奖颁奖大会会议摘要集[C]. 中国药理学会, 2003. 1.
- [24] 孙福珍. 关于阿司匹林药理作用的探析[J]. 中外医学研究, 2013, 19: 143-143.
- [25] 李海涛,余 正. 血栓通辅助治疗急性脑梗死有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(10): 584-590.