

养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的系统评价

黄海量¹, 吕征¹, 韩涛^{1*}, 臧运华²

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 青岛市海慈医疗集团, 山东 青岛 266033)

[摘要] **目的:**系统评价养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的临床疗效和安全性。**方法:**运用系统评价方法,检索国内外养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的随机对照试验,筛选合格研究,评价纳入研究质量,采用异质性检验、Meta分析、漏斗图分析、敏感性分析等方法统计相关数据。**结果:**12项研究符合选择标准,Meta-分析结果显示,总有效率比较的合并相对危险度(RR)及99%的可信区间(CI值)为1.23(1.14,1.33);经颅多普勒(TCD)检测颈内动脉、椎动脉、基底动脉血流量比较的合并MD(99%CI)分别为8.11(2.29,13.94),2.54(0.21,4.87),5.60(2.35,8.66);椎体外束症状、胃肠道反应发生率比较的Peto OR(99%CI)分别为0.11(0.01,1.77),8.07(0.77,84.94)。**结论:**Meta-分析结果显示,养血清脑颗粒具有增加慢性脑供血不足患者脑血流量、改善患者的认知功能的疗效,但尚不能确定是否存在导致不良反应的危险性,由于纳入研究质量普遍偏低等因素影响,降低了该系统评价结论的可靠性。

[关键词] 养血清脑颗粒;慢性脑供血不足;系统评价;随机对照试验;

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0193-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150193

Systematic Evaluation of Yangxue Qingnao Granules for Treating Chronic Cerebral Circulation Insufficiency HUANG Hai-liang¹, LYU Zheng¹, HAN Tao^{1*}, ZANG Yun-hua² (1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China; 2. Qingdao Hiser Medical Group, Qingdao 266033, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Yangxue Qingnao granules in treating chronic cerebral circulation insufficiency (CCCI). **Method:** The systematical evaluation method was adopted to search Chinese and foreign randomized controlled trails (RCTs) of Yangxue Qingnao granules in treating CCCI, screen out eligible studies and evaluate the quality of the included studies. Heterogeneity test, Meta-analysis, funnel plot analysis and sensitivity analysis were adopted in the statistics of relevant data. **Result:** The 12 RCTs were selected. The Meta-analysis indicated that the ratio between the combined RR of total effective rate and the 99% confidential interval (CI) was 1.23 (1.14, 1.33). The combined MD of transcranial doppler (TCD) detected carotid artery, vertebral artery, basilar artery blood flows (99% CI) respectively were (2.29, 13.94), 2.54 (0.21, 4.87), 5.60 (2.35, 8.66); PetoOR of the incidence rate of extrapyramidal symptoms and gastrointestinal reaction (99% CI) were 0.11 (0.01, 1.77), 8.07 (0.77, 84.94), respectively. **Conclusion:** Meta-analysis shows that Yangxue Qingnao granules has the efficacy in increasing cerebral blood flow of patients with chronic brain and improving their cognitive function, but with uncertain risks in causing adverse reactions. Affected by such factors as lower quality of included studies, the systematic evaluation's conclusion is lowly reliable.

[Key words] Yangxue Qingnao granules; chronic cerebral circulation insufficiency; systematic evaluation; randomized controlled trial

慢性脑供血不足 (chronic cerebral circulation insufficiency, CCCI) 是大脑整体水平的血液供应减少 (100 g

[收稿日期] 20141023(016)

[基金项目] 全国名老中医专家刘持年教授传承工作室建设项目(国中医药人教发[2014]20号);山东省自然科学基金项目(ZR2014H9060)

[第一作者] 黄海量, 博士, 副教授, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究, Tel: 0531-89628146, E-mail: huanghl_yh@163.com

[通讯作者] * 韩涛, 博士, 教授, 博士生导师, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究, Tel: 0531-89628087, E-mail: ht526@sina.com

脑组织低于 $40 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 的状态,为阿尔茨海默病、血管性痴呆、血管性进行性皮质下脑病、缺血性卒中等疾病发生、发展过程中的一个重要环节^[1]。养血清脑颗粒是由当归、川芎、熟地黄、珍珠母、决明子等多味中药组成的制剂,具有养血滋阴、活血通络、平肝潜阳的功效,可有效改善软脑膜微循环、增加脑血流量、缓解血管痉挛,为近年来临床治疗慢性脑供血不足的常用中成药,目前虽有大量验证其有效性和安全性临床试验研究,但未见该药的系统评价研究。本研究旨在通过对养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的随机对照试验进行系统评价,以了解该药的疗效及安全性。

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)。语种限中、英文。

1.1.2 研究对象 纳入 35 岁以上,符合日本厚生省 CCCI 研究生班制定的 CCCI 诊断标准的患者,不限国籍、性别和种族。

1.1.3 干预措施 在基线治疗一致的情况下,试验组采用养血清脑颗粒治疗,对照组为空白对照或常用药物相互对照。

1.1.4 结局指标 ①临床有效性:依据《中药新药临床研究指导原则》的疗效评定标准进行判定,对总有效率进行统计处理;②不良反应:主要包括锥体外束症状、胃肠道反应(恶心、呕吐)等;③血液流变学比较:主要包括红细胞压积、纤维蛋白原、全血黏度、血浆黏度等指标;④颈颅多普勒(TCD)血流动力学指标检测:主要检测颈内动脉、椎动脉及基底动脉的平均血流速度;⑤认知功能临床评价:主要采用简易智力状态检查量表(MMSE)和长谷川痴呆量表(HDS)进行了认知功能的临床评价。

1.2 文献检索 根据国际循证医学/Cochrane 协作网工作手册标准,以“养血清脑颗粒”、“慢性脑供血不足”为主要检索词,采用计算机检索和手工检索相结合的方法进行。检索的数据库包括 MED-LINE(2014 年 8 月),Cochrane 图书馆(2014, issue2),中国生物医学文献光盘数据库(CBM, 1978 年—2014 年 8 月),中文期刊网全文数据库(CNKI, 1994 年—2014 年 8 月),中国优秀硕士学位论文全文数据库(CNKI, 1994 年—2014 年 8 月),万方科技信息数据库(1990 年—2014 年 8 月),中文科技期刊数据库(VIP, 1989 年—2014 年 8 月)。手工检索学术会议论文集,并在临床试验报告论文或综述的参考文献中追踪查阅相关文献。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价 由 2 位研究者独立筛选文献,并按预先设计好的表格提取资料,然后交叉核对,如遇分歧,通过讨论或第三方讨论确定。按照预先制定的数据提取资料,提取内容主要包括:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等;②研究设计类型及质量评价的关键要素;③试验组与对照患者的基本情况,包括纳入例数、年龄等;④结局指标。

根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1 版推荐的质量评价工具评价纳入研究的方法学质量。

1.4 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行数据处理,计数资料用相对危险度(Relative risk, RR)及 PetoOR,计量资料采用均数差(mean difference, MD),两者均计算 99% 可信区间(confidence intervals, CI)。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验,当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型(fixed effects model)进行 Meta-分析;反之,则首先分析异质性产生的原因,在无明显临床异质性的情况下,采用随机效应模型(random effects model)进行 Meta-分析。若临床试验提供的数据不能进行 Meta-分析时,则只对其进行描述性分析^[2]。

此外,采用敏感性分析检测 Meta-分析结果的稳定性,采用倒漏斗图(funnel plot analysis)分析潜在的发表偏倚^[3]。

2 结果

2.1 文献检索 初检共获 90 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 12 个对照研究^[5-16],文献筛选流程及结果见图 1。

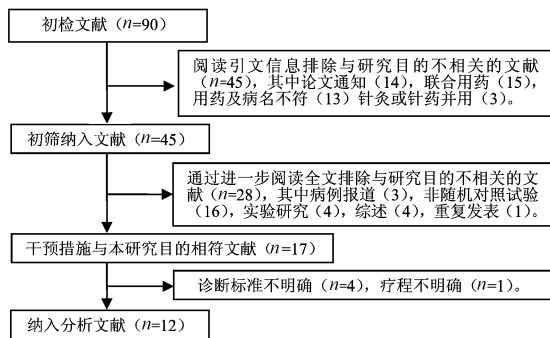


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of literature

2.2 纳入研究 纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果,见表 1。

2.3 发表偏倚 以临床疗效的总有效率进行比较作倒漏斗图,图形显示左右不对称,提示存在发生偏倚的可能性较大,见图 2。

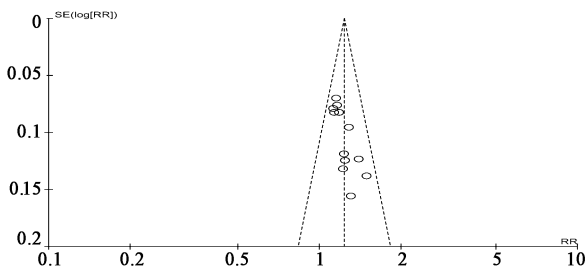


图 2 发表偏倚的漏斗分析

Fig. 2 Funnel plot analysis on publication bias

2.4 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足疗效比较的 Meta-分析

2.4.1 临床疗效比较的 Meta-分析 12 项试验均有临床疗效比较的计数资料,以总有效率(包括痊愈、显效和有效)、无效作为疗效指标,对此作 Meta-分析,统计结果见表 2。

2.4.2 认知功能评分比较的 Meta-分析 2 项试验^[8,10]分别

表 1 纳入研究特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	例数 (T/C)	年龄 /岁	性别 (男/女)/例	干预措施		疗程 /d	结局指标
				T	C		
丁训艳 2006 ^[4]	54/48	45 ~ 76	56/46	养血清脑颗粒	西比灵	28	①②
何平 2013 ^[5]	34/31	55 ~ 78	39/26	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗 + 尼莫地平	30	①②③
周建民 2008 ^[6]	46/40	40 ~ 65	46/40	养血清脑颗粒	西比灵	28	①②
张安民 2008 ^[7]	56/48	50 ~ 82	68/38	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗 + 曲克芦丁	30	①③④
彭玉华 2014 ^[8]	40/40	67 ~ 81	48/32	养血清脑颗粒	复方丹参片	84	①②④⑤
朱渝 2011 ^[9]	48/48	50 ~ 75	NR	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗	14	①②③④
朱红莲 2006 ^[10]	38/38	72 ~ 92	58/18	养血清脑颗粒	复方丹参片	56	①④⑤
李敬宽 2013 ^[11]	26/26	83 ~ 90	38/14	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗	30	①
梁颖 2012 ^[12]	27/27	50 ~ 90	38/16	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗 + 曲克芦丁	30	①
毕淑珍 2007 ^[13]	42/42	46 ~ 65	39/45	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗 + 脑益嗉	30	①④
王卫平 2010 ^[14]	44/43	45 ~ 86	34/53	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗 + 尼莫地平	30	①④
申鸿俊 2010 ^[15]	52/50	35 ~ 82	53/57	基础治疗 + 养血清脑颗粒	基础治疗 + 尼莫地平	30	①④

注:①临床疗效比较;②不良反应;③血液流变学比较;④TCD 脑血流量检测指标;⑤认知功能临床评价(MMSE, HDS);NR:未报告;随机序列产生、分配隐藏、盲法、选择性报告研究结果、其他偏倚来源均为“未描述”;结局数据的完整性均为“是”;T. 实验组;C. 对照组。

表 2 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足总有效率比较的 Meta-分析(不分亚组)

Table 2 Meta-analysis on total efficiency of Yangxue Qingnao granules in treating CCCI (regardless of sub-groups)

纳入研究	实验组 /例	对照组 /例	权重 /%	RR (99% CI)
丁训艳 2006	52/54	40/48	11.6	1.16(0.97, 1.38)
何平 2013	31/34	23/31	6.6	1.23(0.91, 1.67)
周建民 2008	43/46	33/40	9.7	1.13(0.92, 1.40)
张安民 2008	53/56	39/48	11.5	1.16(0.96, 1.42)
彭玉华 2014	33/40	27/40	7.4	1.22(0.87, 1.72)
朱渝 2011	45/48	35/48	9.6	1.29(1.01, 1.64)
朱红莲 2006	30/38	23/38	6.3	1.30(0.87, 1.95)
李敬宽 2013	26/26	23/26	6.4	1.13(0.92, 1.38)
梁颖 2012	27/27	18/27	5.1	1.49(1.04, 2.12)
毕淑珍 2007	40/42	34/42	9.3	1.18(0.95, 1.45)
王卫平 2010	37/44	29/43	8.0	1.25(0.90, 1.72)
申鸿俊 2010	45/52	31/50	8.6	1.40(1.02, 1.92)

异质性检验: $\chi^2 = 7.15$, $df = 12$ ($P = 0.85$); $I^2 = 0\%$
合并效应量检验: $Z = 6.98$ ($P < 0.000 01$)

采用简易智力状态检查量表(MMSE)和长谷川痴呆量表(HDS)进行了认知功能的临床评价,对此作 Meta-分析,统计结果显示:MMS 评分比较的 MD(99% CI)为 0.72(-0.58, 2.02)($P > 0.05$),HDS 评分比较的 MD(99% CI)为 5.44

(3.60, 7.27)($P < 0.01$)。

2.4.3 TCD 血流量检测比较的 Meta-分析 3 项试验^[9,14-15]进行了颈内动脉及椎动脉血流量 TCD 检测,6 项试验^[8-10,13-15]进行了基底动脉血流量的 TCD 检测,由于对照组药物选择不同,对其进行了分亚组分析,统计结果为:颈内动脉、椎动脉、基底动脉血流量 TCD 检测分亚组比较的 MD(99% CI)分别为 8.11(2.29, 13.94)($P < 0.01$),2.54(0.21, 4.87)($P < 0.01$),5.60(2.35, 8.86)($P < 0.01$)。

2.4.4 血液流变学指标 在纳入研究中,3 项试验^[5,7,9]同时报道了养血清脑颗粒对血液流变学指标的影响,但由于 3 项研究对照组的干预措施不同,且不同单位在测定方法、仪器、正常值范围等选择上不尽相同,导致检测指标本身存在较大变异,对这些效应量合并意义不大,故只进行描述性分析,相关研究结果显示养血清脑颗粒可降低全血黏度(低切)、血浆黏度及纤维蛋白原等血液流变学指标。

2.5 不良反应发生率比较的 Meta-分析 纳入文献中 8 项研究未报道是否出现不良反应,4 项研究对此进行了描述,其中 2 项研究^[4,6]报道 88 例对照组患者中 5 例出现不良反应(锥体外束症状),1 项研究^[9]中报道 48 例试验组患者中 5 例出现不良反应(轻微恶心、呕吐),锥体外束症状发生率比较的 PetoOR(99% CI)为 0.11(0.01, 1.77),轻微恶心、呕吐等胃肠道反应发生率比较的 PetoOR(99% CI)为 8.07(0.77, 84.94),上述不良反应经对症治疗或停药后自行缓解,无因不良反应退出试验的报道。

2.6 敏感度分析 总有效率比较的 Meta-分析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,改变不明显,说明养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的 Meta-分析结果较为可靠。

3 讨论

3.1 疗效分析 临床总有效率比较的 Meta-分析结果既有临床意义,又有统计学意义,且 99% CI 具有较好的精密度,分亚组及敏感性分析显示 Meta-分析结果稳定可靠,提示养血清脑颗粒可以改善慢性脑供血不足的临床症状,且疗效优于尼莫地平、和曲可芦丁等临床常用西药,但与西比灵胶囊、脑益嗪、复方丹参片等药物比较因无统计学意义而无法确定其疗效是否优于上述药物。

慢性脑供血不足为阿尔茨海默病、血管性痴呆、血管性进行性皮质下脑病、缺血性卒中等疾病发生、发展过程中的一个重要环节,早期即可出现认知损害,应提前予以干预。对于干预后认知功能评分进行 Meta-分析,结果显示:MMSE 评分无统计学意义,HDS 评分比较既有临床意义,又有统计学意义,提示养血清脑颗粒与复方丹参片比较,可以改善慢性脑供血不足的认知功能。脑血管血流动力学异常是慢性脑供血不足形成和发展的重要因素之一,TCD 为一种无创性检查方法,能够准确反映脑动脉血管血流状态,以及颅内血管的狭窄、痉挛的程度。通过对颈内动脉、椎动脉及基底动脉血流动力学指标进行 Meta-分析,结果显示既有临床意义,又有统计学意义,提示养血清脑颗粒可以增加慢性脑供血不足的颈内动脉、椎动脉、及基底动脉的血流量。

3.2 安全性分析 椎体外束症状、胃肠道反应(恶心、呕吐)发生率比较 Meta-分析结果无统计学意义,尚不能确定养血清脑颗粒是否存在导致上述不良反应的危险。

3.3 影响系统评价结论的因素^[16] 纳入研究质量普遍偏低是影响本系统评价结论的首要原因:①所有纳入研究均未对随机序列产生的方法进行描述;②多数研究未描述剔除及脱落标准;③纳入研究中均未描述是否实施了分配隐藏;④多数研究未介绍患者的依从性和随访情况;⑤所有研究均未进行样本数的估算;⑥统计分析均未进行可信区间估算。在纳入研究的设计方案中,除 2 项为空白对照外,其他研究为相互对照,在对照药物选择上没有明确的标准,且品种较多,这些也对本次系统评价结论的可靠性有重要影响。另外待评价研究的出现、存在发表性偏倚也可能成为影响该系统评价结论的因素。

纳入研究质量普遍较低等因素的影响降低了本系统评价结论可靠性。应进行设计合理、操作规范、多中心、大样本的随机对照试验,提高研究质量,以进一步验证养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的疗效及安全性。

【致谢】 山东中医药大学李可建教授在本系统评价过程中给予的帮助表示感谢!

【参考文献】

[1] 余能伟,杨友松.慢性脑血管功能不全的诊断与治疗[J].国外医学:脑血管疾病分册,2004,12(6):

417-419.

[2] 王丹,翟俊霞,牟振云,等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(10): 1115-1118.

[3] 王家良,王吉耀,王觉生,等. 临床流行病学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2001:8.

[4] 丁训艳,张楠. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足 54 例效果观察[J]. 南通大学学报:医学版,2006,26(6):472-473.

[5] 何平,明志红,黄雁玲. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的疗效观察[J]. 当代医学,2013,19(18): 147-148.

[6] 周建民,刘振胜. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足疗效观察[J]. 华北煤炭医学院学报,2008,10(3): 351-353.

[7] 张安民,史万英. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 河北中医, 2008,30(10):1081-1083.

[8] 彭玉华,常万生,王永红. 养血清脑颗粒对慢性脑供血不足患者认知功能障碍的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(1):53-55.

[9] 朱渝,潘成德,唐明山,等. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足 48 例[J]. 中国药业,2011,20(20):82-83.

[10] 朱红莲,刘芳,潘永瑜. 养血清脑颗粒对慢性脑供血不足病人认知功能及脑血流的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(9):808-809.

[11] 李敬宽,刘亚军,丁宝玉. 养血清脑颗粒治疗老年慢性脑供血不足临床观察[J]. 中国实用医药,2013,8(29):146-147.

[12] 梁颖. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足 27 例观察[J]. 浙江中医杂志,2012,47(7):544-545.

[13] 毕淑珍,陈锦华. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(11):1126-1127.

[14] 王卫平. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足的临床分析[J]. 医学信息:中旬刊,2010,18(5):1034-1035.

[15] 申鸿俊. 养血清脑颗粒治疗慢性脑供血不足 102 例疗效分析[J]. 中国社区医师:医学专业,2010,12(36): 118-119.

[16] 李可建,迟华基,孟令军. 葛根素治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. 山东中医药大学学报,2006,30(2):120-124.

【责任编辑 邹晓翠】