

醒脑静治疗中风的系统综述/Meta 分析的方法学质量评价

翁湘涛¹, 张诗静¹, 周倩仪², 李绍烁¹, 吴闽枫³, 陈新林^{4*}

- (1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405;
2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405;
3. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;
4. 广州中医药大学基础医学院, 广州 510006)

[摘要] 目的:评价国内醒脑静治疗中风的系统综述/Meta 分析的方法学质量。方法:检索中国生物医学文献期刊,中国知网,维普,万方和 Cochrane 数据库,纳入醒脑静治疗中风的系统综述/Meta 分析,检索时限截至 2015 年 1 月。采用 Oxman-Guyatt Overview Assessment Questionnaire(QQAQ)量表对纳入的 Meta 分析文献,Meta 分析中的原始文献的方法学与报告质量进行评价与分析。结果:一共纳入 13 篇文献。纳入的 Meta 分析文献存在以下问题:文献检索不全面、选择性偏倚控制不佳、原始文献方法学质量评价不标准和准确性不高。Meta 分析中原始文献的设计主要存在以下缺陷:随机方法不明,分组隐蔽不明确,没有采用盲法,失访或意向性分析报告、玷污或联合干扰描述不详细。结论:国内醒脑静治疗中风的系统评价/Meta 分析的文献质量不甚理想,需进一步提高方法学水平和规范实验设计,特别要改善文献检索,降低文献的选择偏倚,采用 Cochrane 推荐的标准对纳入原始文献进行质量评价。

[关键词] 醒脑静; 中风; 系统综述; Meta 分析; 方法学; 质量评价

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0213-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200213

Methodological Quality Assessment of Systematic Review/Meta Analysis of Xingnaojing in Treating Stroke

WENG Xiang-tao¹, ZHANG Shi-jing¹, ZHOU Qian-yi², LI Shao-shuo¹, WU Min-feng³, CHEN Xin-lin^{4*}

(1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guangzhou 510405, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China; 4. School of Basic Medical Science, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the methodological qualities of the systematic review/Meta-analysis (SR/MA) of Xingnaojing in treating stroke. **Method:** Chinese biomedical literatures and journals were searched through China National Knowledge Infrastructure, VIP, Wanfang and Cochrane databases. The systematic review/Meta-Analysis of Xingnaojing in treating stroke was included. The search time was ended in January 2015. The Oxman-Guyatt Overview Assessment Questionnaire (OQAQ) Scale was used to evaluate the methodological and reporting quality of the included SR/MA literatures. **Result:** A total of 13 SR/MA literatures were included. The included SR/MA had the following shortcomings: incomplete literature search, high selection bias, poor methodological quality of the original articles and low accuracy. The original articles in SR/MA had the following shortcomings: unclear randomization methods, unclear concealment, no blinding, loss to follow-up or intent-to-treat (ITT), uncertain co-intervention or contamination. **Conclusion:** The methodological qualities of domestic

[收稿日期] 20150427(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403296);广东省医学科研基金项目(B2013163);广州中医药大学“薪火计划”项目(XH20140105)

[第一作者] 翁湘涛,从事 Meta 分析研究,中医药研究,Tel:18826405059,E-mail:565153644@qq.com

[通讯作者] *陈新林,博士,副教授,从事生存质量、临床疗效及 Meta 分析研究,Tel:020-39358036,E-mail:chenxslsums@126.com

SR/MA of Xingnaojing in treating stroke were poor. It was necessary to improve the methodological qualities of SR/MA and standardize the experiment design, especially to improve the literature search and reduce the selection bias. The criteria recommended by Cochrane shall be adopted for the quality evaluation of the included original literatures.

[Key words] Xingnaojing; stroke; systematic review; Meta-analysis; methodology; quality assessment

系统评价/Meta 分析(systematic reviews or/and Meta-analysis, SR/MA)应当公开尽可能多的信息以供读者判断其证据的可信度,关键信息的缺失报告使得系统评价/Meta 分析的潜在价值大打折扣^[1]。近年来,随着循证医学的发展,醒脑静治疗中风的 SR/MA 的数量日趋增加。SR/MA 作为循证医学中高质量证据的来源,能为临床工作者提供可靠的信息,而低质量的 SR/MA 则会降低研究结果的价值,甚至可能会误导决策者^[2]。

近年来,临床已将醒脑静注射液作为抢救急症的必备药品,得到广泛应用^[3]。以醒脑静为主要药物治疗中风的 SR/MA 文献越来越多,但其研究的方法学质量参差不齐,如大多研究未对原始研究方法学质量进行正确评价,Meta 分析的结果和结论可能是不正确的,从而对临床实践造成误导^[4]。其次,中医学以“辨证论治”为基础,即使同一疾病其“证”也不一定相同,如何评价原始文献的实验方法及合并原始文献的结局指标也存在差异。鉴此,全面收集醒脑静治疗中风的 SR/MA,针对其方法学质量进行评价尤为重要。本研究使用 Oxman 和 Guyatt 量表^[5]对 SR/MA 及其原始文献行质量评分,系统评价其方法学治疗,为中医药相关系统评价/Meta 分析的规范报告提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准包括:①研究对象诊断为脑血管疾病(中风),符合全国第四届脑血管病学术会议制定的脑血管疾病的诊断要点^[6],并经头颅 CT 或 MRI 证实,不合并严重器质性疾病及并发症;②系统综述或/和 Meta 分析,包括随机对照试验(randomized clinical trial, RCT),类试验(quasi-randomized clinical trial, QRCT),交叉设计(crossover trials, CO);排除观察性研究(observational study, 包括横断面研究 cross-sectional study, 病例对照研究 case control study 和队列研究 Cohort study);③试验组的治疗方法主要为醒脑静注射液;对照组的治疗方法为常规治疗、空白治疗等;④结局判定标准明确,至少包括总有效率,病死率,神经试验的功能缺损评分,生存质量(QOL),病人报告结局(PRO)指标中的一项。排除标准包括:①动物实验或非临床试验研究;②试验的干预措施除醒脑静注射液外尚用其他中医药治疗方法,如口服其他中药、联合西药治疗、针灸及相关治法治则的类方治疗;③醒脑静注射液用于二级预防或用作治疗并发症者。

1.2 文献检索 根据国际循证医学中心/Cochrane 协作网工作手册标准,采用计算机和手工相结合的方法进行检索。检索的数据库包括检索中国生物医学文献、中国知网、维普、万方和 Cochrane 数据库,时间截止至 2015 年 1 月,以“中

风”,“卒中”,“脑血管疾病”,“脑梗死”,“脑出血”,“脑栓塞”,“蛛网膜下腔出血”,“短暂性脑缺血发作”(stroke or apoplexy or cerebrovascular attack or cerebrovascular accident or cerebrovascular or cerebral infarction or cerebral hemorrhage)为关键词或主题词(#1);“系统评价”,“系统综述”,“Meta 分析”(systematic review or systematics synthesis or Meta-analyses)为关键词或主题词(#2);以“醒脑静”(xingnaojing)为关键词检索(#3),检索策略为#1 and #2 and #3,筛选出醒脑静治疗中风的 SR/MA。手工检索《中国循证医学杂志》,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 资料提取和质量评价 为减少选择偏倚和研究内偏倚,检索策略和提取信息表格先由本次综述所有作者协商制定后,由两名研究者独立检索文献,独立阅读文献题目和摘要,排除不相关文献,纳入合适的文献;独立对每一篇符合纳入标准的文献进行资料提取和质量评价,并交叉核对,如有分歧,由第 3 位评价者讨论解决。

使用 Oxman 和 Guyatt 量表(adapted Oxman and Guyatt scale, QQAQ)对 SR/MA 的方法学质量进行评价,Oxman 和 Guyatt 量表包括 9 个条目。使用 12 个条目对原始文献质量进行质量评价。另外,还收集人类种群、中风类型、干预措施、研究类型、文献数目、研究人数、结局指标等一般情况。

1.4 资料分析 利用 Excel 对纳入研究的 SR/MA 的所有提取信息进行描述性分析,采用 Excel 软件进行数据处理,并用图表表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程 按照检索策略,分别检索出 CNKI 17 篇,CBM 15 篇,WF 14 篇,VIP 13 篇,共 59 篇 SR/MA;手工检索《中国循证医学杂志》,没有纳入合适的文献。利用软件 NoteExpress 3.0.2 对检索到的文献从题目、作者、年限等方面进行查重,排除重复 34 篇,剩余 25 篇人工浏览文献题目和摘要,排除重复的 8 篇,剩余 17 篇行全文下载。经全文浏览,最后纳入 13 篇 SR/MA,均为公开发表的中文期刊论文。具体操作过程见图 1。

2.2 研究概况 纳入的 13 篇 SR/MA 总共包括原始文献 201 篇,参与研究总人数为 17 355。其中 6 篇文献是脑出血^[7,12-13,15-17],其余的文献为脑缺血。按发病时间分为:混合型中风(2 篇)^[8-9],即包括急性期、恢复期、后遗症期患者;和中风急性期(11 篇)。所有文献的研究类型均为 RCT,实验组均为单用醒脑静或联合基础治疗,未行其他特殊用药,部分未具体描述醒脑静用量;对照组使用药物种类较多,1 篇用胞二磷胆碱/脑复康^[12],1 篇用丹参/胞二磷胆碱/维脑路通/依

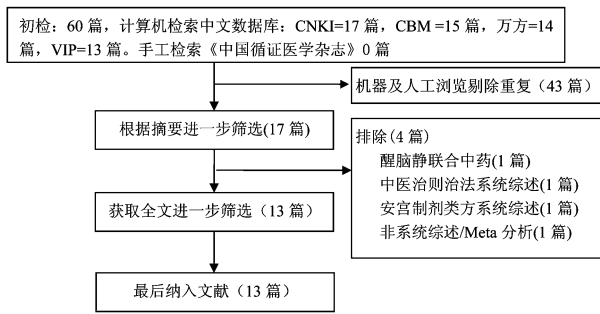


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Literature selection process and results

达拉奉^[18],其余均用与实验组相同的基础治疗。疗效指标主

要包括神经功能缺损评分或神经功能缺损改善率,5 篇统计了病死率,均无中医症状治疗评分的结局指标。见表 1。

2.3 方法学质量评价(QQAQ)

2.3.1 SR/MA 的方法学质量 QQAQ 是用于评价 SR/MA 内在真实性的重要工具,而且可以全面评价文献的敏感度和准确度。QQAQ 共有 9 个方面,完全符合条目者给 2 分,部分符合给 1 分,不符合给 0 分。总分不少于 14 分为较高质量文献。结果提示:14 分(包括 14 分)以上的 12 篇^[7-16,18-19],少于 14 分的 1 篇^[17],分析可知,其中有 3 个问题存在较为严重的方法学问题:①文献检索不够全面,②未报导文献的选择偏倚,③评价真实性不全面,即原始文献的方法质量学不严谨。各篇文献质量评分详见表 2。

表 1 纳入 SR/MA 的基本资料

Table 1 Basic data of included SR/MA

纳入研究	数据库检索	检索策略*	报告潜在的发表偏倚的方法	偏倚风险评估工具	主要结局指标
Lin S 2008 ^[7]	电子数据库检索 + 手工检索及向药厂索取资料	无	2 个评估者独立评价文献	Cochrane 系统评价法	神经功能缺损改善率;病死率
Xu F L 2005 ^[8]	电子数据库检索	检索词 + 检索时间	2 个评估者独立评价文献	Cochrane 4.2.2 版	病死率;总有效率;治愈率;其他
Lin Z H 2010 ^[9]	电子数据库检索 + 手工检索相关文章	检索词 + 检索时间	2 个评估者独立评价文献	Cochrane 系统评价法	总有效率;神经功能缺损评分;GCS;显效率
Li K J 2006 ^[10]	电子数据库检索 + 手工检索学术会议论文集	无	无	Jadad	神经功能缺损评分;总有效率;无效率
Ma L H 2013 ^[11]	电子数据库检索	检索词 + 检索时间	无	Jadad	总有效率;神经功能缺损评分
Shen L Y 2010 ^[12]	电子数据库检索	检索词 + 检索时间	2 个评估者独立评价文献	Cochrane 系统评价法	总有效率;神经功能缺损评分
Yang M Z 2009 ^[13]	电子数据库检索 + 手工检索相关文章	检索词 + 检索时间	2 个评估者独立评价文献	Cochrane 系统评价法	病死率;有效率;神经功能缺损评分
Ma A X 2013 ^[14]	电子数据库检索	检索词 + 检索时间	2 个评估者独立评价文献	NR	有效率
Ma L H 2013 ^[15]	电子数据库检索	检索词 + 检索时间	无	Jadad	总有效率;神经功能缺损评分
Yuan F 2014 ^[16]	电子数据库检索 + 手工检索及向药厂索取资料	无	2 个评估者独立评价文献	The Cochrane Collaboration	病死率;有效率
Wang P 2008 ^[17]	电子数据库检索	检索词 + 检索时间	无	NR	有效率
Li C 2013 ^[18]	电子数据库检索	仅检索词	无	Cochrane 4.2.2 版	总有效率;病死率;治愈率;神经功能缺损评分
Wang J 2006 ^[19]	电子数据库检索 + 手工检索相关文章	仅检索词	2 个评估者独立评价文献	Cochrane 系统评价法	总有效率;病死率;神经功能缺损评分

注:详细的检索策略应包括检索关键词,检索时间和检索式;NR 表示没有给出评价标准。

表 2 13 篇系统评价/Meta 分析文章方法学质量评价结果 (QQAQ)

Table 2 Results of methodological quality evaluation of 13 systematic review/Meta analysis literatures (QQAQ)

条目	描述或备注	完全符合/例 (%)
1 资料检索方法	包括描述搜索的数据库、搜索策略及年份,容易重复	8(61.54)
2 检索策略的全面性	包括一个电子数据库,及没有发表或没有编入索引的文献(如手动搜索或写信给原作者)	6(46.15)
3 纳入排除标准	详细定义纳入和排除标准	12(92.31)
4 如何避免资料选择偏倚	处理了影响选择偏倚的主要问题,使用最少两个避免偏倚的策略 ¹⁾	8(61.54)
5 真实性评价标准	明确定义有效性的标准	10(76.92)
6 全面恰当评价真实性	使用标准说明影响偏倚的主要因素(如人群、干预、结局、随访)	6(46.15)
7 数据合并方法	使用定性或定量的方法	13(100.00)
8 数据合并正确性	结果的合并是可以接受的	11(84.62)
9 结论表述	有数据的支持,还有引用文献的支持	13(100.00)

注: ¹⁾ ①2 个或以上评估者独立判断文献的相关性,使用提前定义的标准选择文献;②评估者不清楚文献的特征(杂志名字、作者、资金来源等);③评估者不清楚文献的结果。

2.3.2 原始文献的质量评价 原始文献的质量评价也是研究者关注的内容,其评价标准包括随机化数量,分组隐蔽,基线资料可比性,患者盲法,提供者盲法,结果评估盲法,数据分析盲法,报告丢失,ITT 分析,不良事件的报告,控制玷污,联合干预 12 个条目。13 个系统评价/Meta 分析纳入研究共 201 篇原始文献。结果提示:没有原始文献报告分组隐蔽、盲法(患者盲法除外),ITT 分析及控制玷污(0%);其他条目的报告情况中等,如丢失 19.62%,随机化 27.27%,不良事件 44.98%。基线资料可比性报告最高(77.99%)。见图 2。

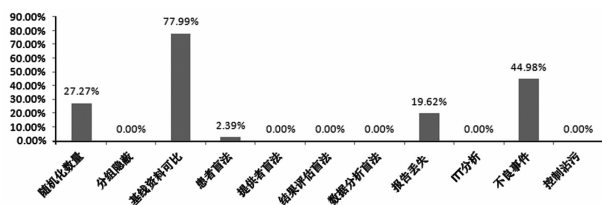


图 2 原始文献满足条目要求所占比例

Fig.2 Proportion of eligible original literatures

3 讨论

纳入的 13 篇系统综述/Meta 分析基本能参照国际标准进行资料收集和整合,得出结论也较为客观,其报告质量尚可。其主要存在以下问题:①检索文献应包括有电子数据库及没有发表或编入索引的文献,纳入的大部分文献没有开展人工搜索;②部分纳入的文献[11]中列出的关键词只有“醒脑静”和“中风”,缺乏详细的检索式,重复性差。详细的检索策略应包括检索关键词,检索时间和检索式;③在整个提取信息的过程中,资料的提取应由多人参与,交叉核对,或者采用倒漏斗图、敏感性分析分析潜在的发表偏倚。但纳入的文献里均无明确报告;④Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具是最主要的质量评价工具,但有 43% 的文献使用其他评价工具,如采用简单的 Jadad 量表。部分文献使用推荐的 Cochrane 评估工具,也未系统报告原始文献的风险偏倚。

纳入的 13 篇研究共包括 201 篇原始文献,有效率、神经功能缺损评分均纳入到结局指标里内,具有一定的指导意义,但原始文献主要存在以下问题:①纳入的原始文献大部分属于低质量的文献,随机化文献数量低(仅 27%),且均无报告分组隐蔽,严重影响研究结果的可靠性。②部分文献未描述是否有不良事件发生,部分描述不清晰,只使用“无不良事件报道”的语言。③控制玷污或联合干预描述不清楚,干预措施差异较大的文献数据不予合并,所谓“实验组”应是条件相同及诊断一致的一组对象,接受一样的干预措施。存在疗效标准没有统一化,统计分析时,定量合成的方法不当,没有真正理解合并前提,导致结果不可靠。④2 篇 Meta 分析将不同实验措施实验组和对照组的数据合并^[12,18],导致结果的差异性增大。另外,在纳入的 13 篇文献中,实验组使用醒脑静药物+基础治疗,而基础治疗并未详细描述,且醒脑静普遍用量在 20~60 mL,使用剂量跨度较大,使最后合并结果产生可疑。⑤多数原始文献没有采用盲法,未描述盲法的实施过程,只有 5 篇提到采用单盲法(患者盲)。部分文献提及报告丢失,但却未对丢失报告做 ITT 分析。⑥盲法的使用在醒脑静的临床实施有较大的空白,这是中医临床研究文献缺乏高分值研究文献的重要因素,同时也影响了中医可靠疗效的推广使用^[20]。醒脑静注射液无色澄清,寻找相似的安慰剂药物较为容易,但临床试验中患者盲法仍较少,主要考虑研究者对盲法的实施缺乏重视,且其对盲法认识不足。临床医师应当学习安慰剂合格性评价、人员分工、药品编盲及盲底保存等过程,否则会导致严重的泄盲。综上,在实际研究过程中需要邀请方法学和统计学专家制定临床实施方案,并对相关研究人员进行专业知识的培训,对随机临床试验规范化。

中医药治疗慢性病未能体现其优越性,因为中医学以“辨证论治”为基础,即使同一疾病其“证”也不一定相同。因此试验设计应提出纳入人群的中医辨证类型,醒脑静而且结局指标没有统计中医证候评分。虽然 Meta 分析有统计学意义,但未能体现中医药治疗的优越性。

目前醒脑静治疗中风的系统评价/ Meta 系统方法学质量中等,特别要改善文献检索,降低文献的选择偏倚,采用 Cochrane 推荐的标准对纳入原始文献进行质量评价。但原始文献质量比较低,存在明显的方案设计缺陷。根据目前的系统综述/ Meta 分析,对比基础治疗,醒脑静治疗中风有更好的临床疗效,但需要高水平的规范的 RCT 文献的支持。

[参考文献]

[1] Dixon E, Hameed M, Sutherland F, et al. Evaluating Meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal[J]. Ann Surg, 2005, 241(3):450-459.

[2] Chamberlain M C. Emerging clinical principles on the use of bevacizumab for the treatment of malignant gliomas[J]. Cancer, 2010, 116(17):3988-3999.

[3] 罗俊芳, 苏玉明, 李素平. 醒脑静注射液药理及其在临床急症中的应用[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(8):761-762.

[4] 吴泰相, 刘关键, 李静. 影响系统评价质量的主要因素浅析[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1):51-58.

[5] Santaguida P, Oremus M, Walker K, et al. Systematic reviews identify important methodological flaws in stroke rehabilitation therapy primary studies: review of reviews [J]. J Clin Epidemiol, 2012, 65:358-367.

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

[7] 林森, 吴波, 刘鸣. 醒脑静注射液治疗脑出血的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2):93-96.

[8] 许风雷, 高丽霞, 吴泰相, 等. 醒脑静注射液治疗脑梗塞临床疗效及安全性随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(7):549-554.

[9] 林卓慧, 莫小兰, 陈妮, 等. 醒脑静注射液治疗脑梗塞临床疗效的 Meta 分析[J]. 今日药学, 2010, 20(7):44-51.

[10] 李可建. 醒脑静注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. 泰山医学院学报, 2006, 24(4):310-312.

[11] 马丽虹, 李冬梅, 李可建. 系统评价醒脑静注射液治疗缺血性中风急性期的临床疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4):734-735.

[12] 沈兰瑛, 杨梅珍. 醒脑静和对照组治疗急性脑出血的 Meta 分析[J]. 中国社区医师, 2010, 12(10):74-75.

[13] 杨梅珍, 刘芳, 张黎明, 等. 醒脑静治疗急性脑出血的系统评价[J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(5):261-265.

[14] 马爱霞, 李洪超, 马骏捷, 等. 醒脑静注射液和依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的成本效果分析[J]. 中国药物评价, 2013, 30(3):173-177.

[15] 马丽虹, 李冬梅, 李可建. 醒脑静注射液治疗出血性中风急性期随机对照试验的系统评价研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2):204-206.

[16] 袁芳, 高庆春. 醒脑静注射液治疗急性脑出血的系统评价[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(1):52-54.

[17] 王屏, 朱立勤, 徐彦贵, 等. 醒脑静注射液治疗急性脑出血疗效 Meta 分析[J]. 中国药师, 2008, 11(3):317-319.

[18] 李昶, 茹雪莹, 吴泰相, 等. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死随机对照试验的系统评价[J]. 临床荟萃, 2013, 28(9):1006-1013.

[19] 王军, 董联玲, 崔志勇. 醒脑静注射液治疗急性脑卒中随机对照试验的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(8):688-691.

[20] 宋俊生, 周煜凡, 熊俊, 等. 小半夏汤及其加减方随机对照试验的方法学质量评价[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8):1427-1429.

[责任编辑 邹晓翠]