

补阳还五汤治疗中风的系统综述/Meta 分析的方法学质量评价

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

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第三临床医学院, 广州 510405; 3. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 4. 广州中医药大学基础医学院, 广东 广州 510006)

[摘要] **目的:**评价补阳还五汤对比其他干预方法治疗中风的系统综述/Meta 分析的方法学质量。**方法:**检索中国生物医学学期刊网,维普,万方,中国知网,Cochrane 图书馆数据库,纳入补阳还五汤对比其他干预方法治疗中风的系统综述/Meta 分析的文献,检索时限截至 2015 年 5 月。采用 Oxman-Guyatt Overview Assessment Questionnaire(OQAQ)量表对纳入文献进行评价。**结果:**共检索到 92 篇文献,最终纳入 9 篇文献,纳入的 Meta 分析主要存在以下问题: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、数据合并方法和前提准确性不高。原始文献实验设计存在以下缺陷:随机方法不明、没有开展分组隐蔽及盲法、没有报告意向性分析和不良反应事件、控制玷污或联合干扰描述不详细等。**结论:**近年来国内外补阳还五汤治疗中风的系统评价/Meta 分析的文献逐渐增多,但能够达到高质量的系统评价/Meta 分析较少,需进一步提高方法学水平和规范实验设计。

[关键词] 补阳还五汤; 中风; 系统评价; 方法学质量评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0217-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140217

Methodological Quality Assessment in Systematic Review/Meta Analysis of Buyang Huanwu Tang in Treatment of Stroke

WENG Xiang-tao¹, HU Wei-xiong², ZHOU Qian-yi³, ZHANG Shi-Jing¹, LI Shao-shuo¹, CHEN Xin-lin^{4*}

(1. Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guangzhou 510405, China; 2. Third Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 4. School of Basic Medical Science, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the methodological quality of the systematic review/Meta-Analysis (SR/MA) of Buyang Huanwu Tang in treatment of stroke by comparing with other interventions. **Method:** CMCC, Wanfang China National Knowledge Infrastructure, VIP and Cocranhe databases were searched to select the literature on systematic review/Meta-analysis (SR/MA) of Buyang Huanwu Tang and other interventions in treatment of stroke. The retrieval time limit was up to May 2015. Oxman-Guyatt Overview Assessment Questionnaire (OQAQ) Scale was used to evaluate the methodological and reporting quality of the eligible SR/MA. **Result:** A total of 92 SR/MA literature were obtained, and 9 of them were finally included. The included Meta analysis literature had the following shortcomings: no comprehensive literature search, high selection bias, poor methodological quality of the original articles, and poor accuracy of data consolidation method and premise. The

[收稿日期] 20150927(001)

[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);广州中医药大学省级大学生创新创业训练计划项目(201410572055)

[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:chenxsums@126.com

experimental design of the original articles had the following shortcomings: unclear randomization methods, no grouping concealment, no blinding, no reporting of intent-to-treat (ITT) analysis, uncertain co-intervention and contamination. **Conclusion:** The number of domestic and overseas literature on SR/MA of Buyang Huanwu Tang in treating stroke is gradually increasing in recent years, but few of them could reach high quality SR/MA, so it is necessary to improve the methodological quality and regulate the experimental design

[**Key words**] Buyang Huanwu Tang; stroke; systematic review; Meta-analysis; methodological quality assessment

近年来,随着循证医学模式的引入,系统地总结既往的研究成果,为循证决策提供高质量的证据逐渐受到重视。系统综述和 Meta 分析作为循证医学中高质量证据的来源,能够为医务工作者提供重要信息,由于 Meta 分析在国内的应用时间不长,而且根据研究者个人的理解进行实际应用。结果会降低研究结果的价值,从而误导决策。中医药临床研究具有自己的特色,因此,选用何种系统评价工具及规范化试验设计尤为必要。是否需要增加有关中医证型、干预措施的质量控制标准和中医证候疗效指标等内容均没有一定的具体操作准则对实施步骤进行规范。这使得中医药的现代化和国际化的处于不利的地位^[1]。

补阳还五汤出自清·王清任《医林改错》,因其具有补气活血通络的功效,补阳还五汤被运用于不同类型的中风各期,并发表大量的临床试验验证其疗效,随着以补阳还五汤为代表治疗中风的系统评价/Meta 分析发表的文献日益增多,其质量的具体情况还不甚清楚。鉴此,全面收集国内发表补阳还五汤治疗中风的系统评价/Meta 分析,针对 Meta 分析的方法学进行评价尤为必要,1991 年研发制定的 OQAQ 是评价系统评价真实性最常用的工具^[2]。因此,使用 Oxman 和 Guyatt 量表^[3] (adapted Oxman and Guyatt scale) 进行质量评分,同时核对纳入文献在 Cochrane 图书馆的注册情况,系统分析其方法学的正确性,判断其 Meta 分析的现状与质量。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: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^[4],并经头颅 CT 或 MRI 证实,不合并严重器质性疾病及并发症;系统综述或和 Meta 分析,包括随机对照试验(RCT),类试验(QRCT),交叉设计(CO);治疗组的治疗方法主要为补阳还五汤;对照组的治疗方法为常规治疗、空白治疗等;结局判定标准明确,至少包括总有效率,病死率,生存质量(QOL),神经试验的功能缺损评分及

病人报告结局(PRO)指标中的任意 1 项。排除标准:试验的干预措施除补阳还五汤外尚用其他中医药治疗方法;补阳还五汤用于二级预防或用作治疗并发症者;动物实验或非临床试验研究。观察性研究(包括横断面研究,病例对照研究和队列研究)。

1.2 文献检索 采用计算机和手工相结合的方法进行检索,以国际循证医学中心/Cochrane 协作网工作手册为标准。检索的数据库包括检索中国生物医学文献,中国知网,维普,万方及 Cochrane 数据库,时间截止至 2015 年 2 月,以“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”,“中风”,“卒中”(stroke or apoplexy or cerebrovascular attack or cerebrovascular or cerebrovascular accident or cerebral hemorrhage or cerebral infarction)为关键词或主题词(#1);“系统评价”,“系统综述”,“Meta 分析”(systematic review or systematic synthesis or Meta-analyses)为关键词或主题词(#2);以“补阳还五”(Buyang Haiwu)为关键词检索(#3),检索策略为#1 and #2 and #3,筛选出补阳还五汤治疗中风的 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 2 名研究者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,由第三位评价者(周)讨论解决。

使用 Guyatt 和 Oxman 量表对 SR/MA 的方法学质量进行评价,Guyatt 和 Oxman 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。另外收集人类种群、中风类型、研究类型、干预措施、研究人数、文献数目、结局指标等一般情况。

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

2 结果

2.1 文献筛选流程 按照策略进行检索,一共检索到 92 篇,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 74 篇,剩余 18 篇。经全文浏览,最后纳入 9 篇。具体操作过程见图 1,最终确定 9 篇文献,均为公开发表的论文。

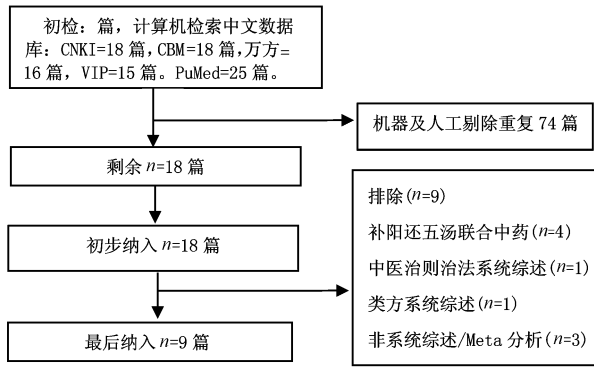


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature selection

2.2 研究概况 所纳入的 9 篇文献,8 篇为中文文献^[6-13],1 篇为英文文献^[14]。其中,一共纳入原始研究 106 篇,参与研究总患者数为 9 268 例。治疗组与

对照组基线具有可比性。其中 2 篇^[8,12]的是研究混合型中风,即包括急性期、恢复期、后遗症期,2 篇^[6,10]没有报道研究中风类型,其余均研究中风急性期。6 篇研究^[7-11,14]缺血性中风,1 篇研究^[6]中风先兆,1 篇研究^[13]出血性中风,1 篇研究^[12]中风后遗症。实验组单纯用补阳还五汤 4 篇^[7-8,10-11],用补阳还五汤 + 西医基础治疗 2 篇^[6,14];其余均用与实验组相同的基础治疗。疗效指标都是以神经功能缺损评分或神经功能缺损改善率为主的总有效率为标准,仅 2 篇^[11,14]统计了病死率。见表 1。

2.3 方法学质量评价(QQAQ) QQAQ 是用与评价系统评价/Meta 分析内在真实性的重要工具,而且其他敏感和准确度都得到了全面的评估。QQAQ 共有 9 个方面,不涉及发表质量和研究的重要性,针对产生偏倚的关键环节进行评估。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 18 分的 2 篇^[9,14],16 分的 1 篇^[7],15 分的 4 篇^[8,11-13],14 分的 1 篇^[10],13 分的 1 篇^[6],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 纳入研究的基本资料

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	数据库检索	是否有详细的检索式	报告潜在的发表偏倚的方法	方法学质量评价工具	主要结局指标
徐谦等 2013 ^[6]	电子数据库检索	有	无	Jadad(3)	临床疗效(有效、无效);高切全血黏度;低切全血黏度;血浆比黏度
李可建 2006 ^[7]	电子数据库检索 + 手工检索相关文献	有	2 个评估者独立评价文献	Jadad(5)	有效率;无效率;病死率
李可建 2006 ^[8]	电子数据库检索 + 手工检索相关文献	无	无	Jadad(5)	神经功能改善;总有效率
刘秦等 2012 ^[9]	电子数据库检索 + 手工检索相关文献	有	2 个评估者独立评价文献	Cochrane	总有效率;纤维蛋白原;神经功能缺损评分
黄小平 2009 ^[10]	电子数据库检索 + 手工检索相关文献	无	无	Jadad(5)	总有效率;神经功能缺损评分
李可建 2006 ^[11]	电子数据库检索 + 手工检索相关文献	无	无	Jadad(5)	病死率;有效率;神经功能缺损评分
陶文娟等 2015 ^[12]	电子数据库检索	有	无	Jadad(5)	总有效率、神经功能缺损评分
鹿暖等 2015 ^[13]	电子数据库检索	有	无	Jadad(5)	总有效率、神经功能缺损评分、血肿吸收情况
Hao 等 ^[14]	电子数据库检索 + 手工检索相关文献	有	2 个评估者独立评价文献	Cochrane Back Review Group and GRADE system	病死率、神经功能改善、神经功能缺损评分

表 2 9 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 assessment of 13 systematic review/Meta analysis articles

条目	描述或备注	完全符合/例
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
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	6
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 2 个避免偏倚的策略 ¹⁾	3
纳入排除标准	详细定义纳入和排除标准	9
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)	9
真实性评价标准	明确定义有效性的标准	9
数据合并正确性	结果的合并是可以接受的	9
数据合并方法	使用定性或定量的方法	9
结论表述	有数据的支持,还有引用文献的支持	9

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。

2.4 原始文献的质量评价 9 个系统评价/Meta 分析纳入研究共 106 篇,原始文献满足条目要求的计数为 1,最后统计各个条目满足要求所占的比例,各个条目数据如下:随机化的比例占 8.49%,患者盲法占 3.77%,报告丢失的占 1.89%,不良事件的报告占 17.92%,控制玷污占 5.66%,基线可比情况占 100%,分组隐蔽,提供者盲法及数据分析者盲法所占比例均为 0。提示原始文献的盲法、报告丢失/ITT 分析及分组隐蔽的实施情况低,随机化数量少,基线可比情况实施甚好,原始文献中存在较多的质量问题,影响随机对照试验的结果。

3 讨论

系统评价/Meta 分析是评价药物临床疗效的有力工具之一。本研究评价了截至 2015 年 5 月国内外期刊发表的 9 篇补阳还五汤治疗中风的系统评价/Meta 分析,其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,纳入的一篇英文文章报告质量较好。国内的 SR/MA 主要存在以下问题^[5]:①缺乏详细的检索式,详细的检索式应包括搜索策略及年份,反之导致重复性,导致查新工作受到一定影响。②缺乏控制文献选择偏倚的意识,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。③部分研究将不同试验措施试验组和对照组的数据合并,如刘泰等^[9]纳入的 10 篇原始文献的西药对照组使用的药物均不一致。而治疗组是在对照组的基础上增用补阳还五汤的,因此未能真实显示药物的疗效。④对 RCT 的严格评价则采用 2010 年版 CONSORT 声明提出的报告规范^[15],按照清单的

25 条基本要素进行逐一核对。评价均根据文献报告的内容进行,实施相对较易,但 2010 年后发表的文献仍采用简单的 Jadad 量表,因此,未能系统报告原始文献的风险偏倚。

纳入的 9 篇研究共包括 106 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原始文献尚不能完全正确实施和充分描述其随机方法,研究发现^[16]对随机方法的具体描述,这一问题在中医和西医的临床研究领域中都普遍存在,而且均没有注册临床试验注册制度,提示临床研究者对随机方法不重视。应鼓励临床研究者对临床试验在国际临床试验注册机构进行注册。目前最权威的注册机构为美国临床试验注册资料库(www.clinicaltrials.gov)^[5]。②全部原始文献未使用分组隐蔽。③极少的原始文献有采用盲法以及描述盲法的实施过程,仅 2 篇提到采用单盲法,均未涉及提到双盲法和三盲法。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^[17]。④部分文献有提及报告丢失,但却未对丢失报告做 ITT 分析。⑤部分文献未描述是否有不良事件发生,部分描述不清晰,用“无不良事件报道”的语言。⑥控制玷污或联合干预描述不清楚,如药物的加减使用及疗效标准没有统一化等。实验设计的结局指标不完整,中风的危险因素众多,需观察长期疗效,但仅有 2 篇统计病死率。

中医药治疗中风的试验设计应提出纳入人群群的中医辨证类型,而且结局指标没有统计中医证候评分。中医学以“辨证论治”为基础,虽然 Meta 分析有统计学意义,因为即使同一疾病其“证”也不一定

相同中医药在治疗慢性病优越性未能体现。

[参考文献]

[1] 闵婕, 毛兵, 刘艾然. 《中国循证医学杂志》发表的中医药随机对照试验质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(3): 362-366.

[2] 杨宗霞, 李筱, 王莉, 等. 基本药物证据循证评价质量评价工具背景研究之一: 基于随机对照试验系统评价的方法学质量评价工具[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(6): 723-729.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 翁湘涛, 张诗静, 周倩仪, 等. 醒脑静治疗中风的系统综述/Meta分析的方法学质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(20): 213-217.

[6] 徐谦, 陈新林, 沈耿, 等. 补阳还五汤干预中风先兆证的Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 339-343.

[7] 李可建. 补阳还五汤及其中成药治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. 中成药, 2006, 28(1): 58-63.

[8] 李可建. 补阳还五汤治疗不同类型中风疗效的系统评价研究[J]. 天津中医药, 2006, 23(5): 365-368.

[9] 刘泰, 黄德庆. 补阳还五汤治疗急性缺血性中风随机

对照试验的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志, 2012(10): 1913-1915.

[10] 黄小平. 补阳还五汤治疗脑梗死的系统评价及Meta分析[J]. 卫生职业教育, 2009, 27(3): 143-145.

[11] 李可建. 补阳还五汤治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价研究[J]. 云南中医学院学报, 2006, 29(6): 24-28.

[12] 陶文娟, 马丽虹, 李可建. 补阳还五汤治疗中风后遗症随机对照试验的系统评价研究[J]. 山东中医药大学学报, 2015(2): 2-5.

[13] 鹿暖, 马丽虹, 李可建. 补阳还五汤治疗出血性中风急性期随机对照试验系统评价研究[J]. 山东中医药大学学报, 2015(3): 2-5.

[14] Hao C, Wu F, Shen J, et al. Clinical efficacy and safety of buyang huanwu decoction for acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis of 19 randomized controlled trials[J]. Evid-Based Comple Alt Med, 2012, 2012(3/4): 630124.

[15] Schulz K F, Altman D G, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. Ann Intern Med, 2010, 152(11): 726-732.

[16] 罗辉, 刘建平. 从系统综述看中国随机对照试验的质量[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(7): 697-701.

[17] 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]