

· 优势病种循证评价和卫生技术评估专题(二) ·

[编者按] 一直以来,中西医并重是我国医疗卫生制度的一大优势。党的十八大以来,党中央、国务院对中医药的重视和支持力度不断在加强。当前中医药进入了发展的新阶段,立足当前人民对中医药服务需求,面向未来国内外医药行业发展的挑战,必须筑牢中医药传承精华,守正创新,构建高质量发展的新格局。中医药要被广泛接受,依赖于疗效的肯定,其中关键环节在于研究方法的科学性。

从20世纪90年代开始,学者们尝试将循证医学用于中医药研究,并探索建立适合中医药特点的循证评价模式。当前,中医药临床研究数量不断增加,多中心大样本高质量研究的比例不断上升,循证中医药研究方法和技术规范不断完善,一批高质量的临床证据被应用到临床决策中,使中医药临床价值得到更好发挥,提升了临床诊疗和科学决策水平,也有利于医疗资源的合理使用。

基于卫生研究优先领域设置方法明确中医治疗的优势领域,通过循证评价明晰中医药在疾病诊治过程中所起到的作用,不仅有助于中医药诊疗技术充分、合理应用,提高临床疗效,同时促进中医药学术和技术的发展。为落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中关于“筛选50个中医治疗优势病种和100项适宜技术、100个疗效独特的中药品种”的任务。以既往中医治疗优势病种为工作基础,积极开展中医优势病种遴选和评价,以较全面、客观地呈现中医药治疗每种疾病的优势作用、优势定位和证据水平,为中医药临床实践提供决策依据。

为此,本专题系列文章,从两方面入手,一方面积极探索中医优势病种遴选和评价方法,详细介绍国际主流的3种综合性优先领域设置方法——詹姆斯·林德联盟优先领域设置合作团体(JLAPSP)方法、儿童健康与营养研究倡议(CHNRI)方法、卫生研究发展委员会(COHRED)方法,并对其如何应用于中医药研究领域提出了相关建议,以资本土相关研究工作参考与借鉴;另外一方面全面梳理和总结4种(类)疾病现有证据概况,开展概况性综述评价,为下一步遴选和评价奠定证据基础。

补益类中药注射液治疗缺血性脑卒中的系统评价再评价

曾珊珊^{1,2}, 谢乐³, 伍大华^{3*}, 张秀丽⁴, 廖星^{2*}

1. 湖南中医药大学研究生院, 长沙 410208;
2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所循证医学基础研究室, 北京 100700;
3. 湖南省中医药研究院附属医院, 长沙 410006;
4. 湖南中医药大学科技创新中心, 长沙 410208)

[摘要] **目的:**对补益类中药注射液治疗缺血性脑卒中的系统评价/Meta分析进行再评价,为补益类中药注射液的临床实践和决策提供证据支持。**方法:**查阅三大药品目录后获得补益类中药注射液品种,计算机检索7个中英文数据库,检索时限均从建库至2022年3月13日,纳入相关系统评价/Meta分析。使用AMSTAR-2评价工具、ROBIS工具、PRISMA 2020声明及GRADE系统对纳入文献的方法学质量、偏倚风险评估、报告质量及证据质量进行评价;另外通过建立文献重叠矩阵,计算校正后重叠面积(CCA)评价原始文献重复率。**结果:**共计纳入5种补益类中药注射液及其18篇系统评价/Meta分析,AMSTAR-2评价显示18篇文献方法学质量均为极低级。ROBIS工具显示4项研究为低偏倚风险,14项研究为高偏倚风险。PRISMA 2020报告质量评价结果显示纳入研究得分为19.5~28.5,其中10篇为中等质量,8篇为低质量。GRADE系统结果显示1项证据级别为中级,15项为低质量,41项为极低质量。CCA为0.263,表示原始文献重复率较低。**结论:**补益类中药注射液治疗缺血性脑卒中有效且安全性良好,但这一发现受到相关已发表系统评价/Meta分析方法学、报告质量和证据质量普遍较低的限制。建议完善研究设计,获得更高质量的临床证据,并严格按照程序进行系统评价,规范报告研究结果。

[关键词] 补益类中药注射液; 缺血性脑卒中; 系统评价再评价

[收稿日期] 2022-06-06

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81874462,81774159);国家自然科学基金青年科学基金项目(82104831);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2);中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075)

[第一作者] 曾珊珊,在读博士,从事中医脑病的防治研究,E-mail:995984589@qq.com

[通信作者] *伍大华,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医脑病的防治研究,E-mail:893049352@qq.com;

*廖星,研究员,博士生导师,从事循证中医药临床评价研究,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

[中图分类号] R242;R2-031;R932;R972+.2;R256.21 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2023)06-0137-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230693 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1507.021.html>

[网络出版日期] 2022-08-17 09:57:54

Tonic Traditional Chinese Medicine Injections Against Cerebral Ischemic Stroke: An Overview of Systematic Reviews/Meta-analyses

ZENG Shanshan^{1,2}, XIE Le³, WU Dahua^{3*}, ZHANG Xiuli⁴, LIAO Xing^{2*}

(1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
2. Center for Evidence-based Chinese Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine,
China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Hunan Academy of
Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha 410006, China; 4. Institute of Innovation and
Applied Research, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To re-evaluate the systematic reviews/Meta-analyses (SRs/MAs) of tonic traditional Chinese medicine (TCM) injections against cerebral ischemic stroke (CIS) and provide evidence support for clinical practice and decision-making. **Method:** TCM injections of different varieties were obtained after searching the three major drug catalogues. Seven Chinese and English databases were searched from database inception to March 13, 2022, for the relevant SRs/MAs. The methodological quality, risk of bias, reporting quality, and quality of evidence were assessed by Assessment of Multiple Systematic Reviews-2 (AMSTAR-2), the Risk of Bias in Systematic Review (ROBIS), the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses 2020 (PRISMA 2020), and the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). In addition, the literature overlap matrix was established to calculate the corrected covered area (CCA) and evaluate the rate of overlaps of the original literature. **Result:** Five types of TCM injections and 18 SRs/MAs were included. AMSTAR 2 evaluation showed that the methodological quality of 18 SRs/MAs was extremely low, and 14 SRs/MAs had a high risk of bias assessed by ROBIS. The quality evaluation results reported by the PRISMA 2020 showed that the scores of the studies included ranged from 19.5 to 28.5, with 10 being of medium quality and eight of low quality. The evaluation with the GRADE system demonstrated that one outcome was moderate-quality evidence, 15 outcomes were low-quality evidence, and 41 outcomes were very low-quality evidence. The CCA of the included SRs/MAs was 0.263, indicating a low rate of overlaps of the original literature. **Conclusion:** Tonic TCM injections are effective and safe in the treatment of CIS, but this conclusion should be treated with caution because of the low quality of methodology, reports, and evidence in published SRs/MAs. It is recommended to improve the study design, obtain clinical evidence of higher quality, and conduct systematic evaluations in strict accordance with procedures to standardize the reporting of research results.

[Keywords] tonic traditional Chinese medicine injection; cerebral ischemic stroke; overview of systematic reviews

如今,脑卒中仍然是人类健康的一大威胁,全球每年有超过1 370万人罹患此病,约580万人因此死亡^[1],其中缺血性脑卒中(CIS)约占所有脑卒中的70%^[2],由于脑血管狭窄或闭塞导致大脑供血不足

从而出现局部脑组织缺血缺氧性坏死,最终导致疾病的发生。CIS不仅是一种发病率、复发率和死亡率极高的疾病,还会因不同程度的神经功能缺损产生抑郁状态、肢体运动功能障碍等脑卒中后遗症,

严重影响患者及其家属的生活质量。由于溶栓治疗可挽救缺血半暗带并改善梗死区域的血液循环以减少或避免继发性神经损伤,是目前CIS超早期的共识治疗^[3-4]。然而,溶栓治疗严格的时间窗限制、存在诸多禁忌证及造成出血性风险增加和再灌注损伤等导致溶栓治疗能提供的益处十分有限^[5];因此,寻找一种有效且安全的辅助药物治疗CIS是临床上亟需解决的问题之一。

CIS归属于中医的“中风”范畴,其病机不外乎风、火、痰、气、血、虚六端,病性多为本虚标实,上盛下虚,其本为肝肾阴虚,气血衰少,因此,“扶正固本”是中医治疗CIS的关键治法之一。补益类中药注射液是指以益气、固脱、滋阴等扶正作用为主要特征的一类中药注射液,具有疗效快、生物利用度高的特点^[6]。大量临床前研究表明其可改善脑缺血模型小鼠血脑屏障损伤及脑水肿^[7],降低炎症因子的表达、抑制氧化应激,改善神经元的坏死和凋亡^[8],达到保护神经元与改善循环的双重效果^[9]。越来越多的临床研究也证明,补益类中药注射液在CIS的治疗中可以明显调控CIS患者血脂,改善内皮细胞功能^[10],显著提高患者血清神经生长因子水平,改善神经、认知功能^[11]。目前,已有较多系统评价描述了补益类中药注射液治疗CIS的临床疗效,然而各种中药注射剂的治疗特色和证据质量尚未进行对比分析和系统总结。因此,本研究旨在对补益类中药注射液治疗CIS的系统评价方法学质量、偏倚风险、报告质量及证据质量进行全面评估,总结和评价目前补益类中药注射液治疗CIS的证据,旨在为未来医疗卫生决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 由于随机对照试验(RCT)是评估干预措施的金标准,因此选择基于RCT的系统评价或Meta分析。

1.1.2 研究对象 2020年版《中华人民共和国药典》、2018版《国家基本药物目录》及2021版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险用药目录》(以下简称《医保目录》)(上述三大药品目录以下合成三大目录)中以益气、滋阴等补益类为主要功效的中药注射液治疗CIS疗效与安全性的系统评价或Meta分析。

1.1.3 干预措施 试验组为补益类中药注射液,可联用西医基础治疗或其他药物治疗;对照组可采用西医基础治疗、安慰剂或其他中药注射液治疗。注

射液的用法、剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 神经功能缺损评分、日常生活能力评分、病死率、复发率、血液流变学、不良反应、临床总有效率等。

1.2 排除标准 重复发表的研究;无法获取全文或完整数据的研究;数据错误的研究。

1.3 检索策略 首先查阅三大目录内可用于治疗CIS的中药注射液,根据功效分类选取益气、滋阴等补益类中药注射液。随后计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang Data)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、EMbase、PubMed、Cochrane Library数据库,检索时限均从建库至2022年3月13日。检索采用主题词与自由词相结合的方式,中文检索词主要为脑梗死、缺血性脑卒中、缺血性中风、脑缺血、参附/参麦/生脉/黄芪/参芪扶正/刺五加注射液、系统评价、meta/Meta/META分析、荟萃分析等;英文检索词主要为cerebral infarction, ischemic stroke, brain vascular accident, stroke, Meta-analysis, systematic review等。另外追溯纳入文献的所有参考文献,尽量获取原文。

1.4 文献筛选与资料提取 由2位研究者浏览并根据纳入、排除标准独立筛选文献后交叉核对,然后根据预先设计的数据提取表独立提取纳入文献信息,若遇分歧则由第三方协助判断。提取内容包括题目、第一作者、发表时间、发表杂志、研究时间跨度、纳入研究的数量、纳入样本量、干预措施和对照措施、结局指标、方法学质量评估方法、偏倚风险评估工具、主要结论等。

1.5 重复率计算 由于同一主题的系统评价可能会出现原始文献的多次重叠从而夸大研究疗效,并导致在Meta分析中得到相似的结论,因此通过建立系统评价与其纳入原始文献的重叠矩阵并计算“校正后重叠面积”(CCA)来评估系统评价原始文献重复程度^[12]。计算公式为 $CCA=(n-r)/(rc-r)$,其中 n 为系统评价所包含所有原始研究(包括重复文献), r 为纳入系统评价中去重后的所有原始研究, c 为此次研究纳入系统评价的数量。计算结果“0~5”表示轻微重叠,“6~10”表示中度重叠,“11~15”表示高度重叠,“ $CCA \geq 15$ ”表示极高重叠。

1.6 质量评估

1.6.1 方法学质量评价 采用AMSTAR-2评估纳入系统评价的方法学质量^[13],AMSTAR-2共包含16个条目,其中条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目。每个条目评价结果为是、否和部分是,根据关

键条目和非关键条目的评价结果将其方法学质量评为高、中、低和极低4个等级。

1.6.2 偏倚风险评估 采用ROBIS工具评估纳入系统评价的偏倚风险^[14],该评估分为3个阶段进行。①评估目标问题与系统评价中拟解决问题的吻合度;②确定系统评价制定过程中的偏倚风险程度;③判断系统评价的偏倚风险。ROBIS工具每一阶段均包含数条标志性问题,对标志性问题的回答分为是、可能是、否、可能否或者没有信息,最终系统评价中的偏倚风险被判断为低风险、高风险或不清楚。

1.6.3 报告质量评价 采用PRISMA 2020评估纳入系统评价的报告质量^[15],PRISMA 2020报告规范分为标题、摘要、前言、方法、结果、讨论和其他信息7个部分,共包含27个条目(42个次级条目)。根据报告的完整性将每个条目评价为完整报告(Y)计1分,部分报告(PY)计0.5分,未报告(N)计0分,总分为42分。报告完整度在80%以上(33~42分)为“报告相对完全”,评为高质量;报告完整度在60%以上(25~32分)为“报告有一定缺陷”,评为中等质量;报告完整度在60%以下(<25分)为“有相对严重

的信息缺失”,评为低质量。

1.6.4 证据质量评价 采用GRADEpro GDT在线工具(<https://gdt.gradeapro.org/app/>)评估纳入系统评价的主要结局指标证据质量。导致证据质量降级的原因包括研究的局限性、研究结果的不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚5个方面。若无降级因素则将证据等级评为高质量,若存在1项则评为中等质量,存在2项则评为低质量,存在3项及以上则评为极低质量。

1.6.5 疗效评价 对纳入系统评价的结局指标定量分析,结果以标准差(SMD)、加权平均偏差(MD)、比值比(OR)或相对风险(RR)、95%/99%的置信区间(CI)、随机效应模型、固定效应模型、异质性(*I*)等形式汇总报告。

2 结果

2.1 药物检索结果 通过检索2020版《中华人民共和国药典》、2018版《国家基本药物目录》及2021版《医保目录》总共得到36种可用于治疗CIS的中药注射液,根据功效分类后选取参麦注射液、刺五加注射液、参附注射液等6种注射液,其来源、主要组成及功效见表1。

表1 补益类中药注射液选取来源、主要组成及功效

Table 1 Selection source, main composition and efficacy of tonic Chinese medicine injection

名称	来源	主要组成	功效
参麦注射液	2018版《国家基本药物目录》、2021版《医保目录》	红参、麦冬	益气固脱,养阴生津,生脉
刺五加注射液	2021版《医保目录》	刺五加	平补肝肾,益精壮骨
参附注射液	2021版《医保目录》	红参、附片	回阳救逆,益气固脱
生脉注射液	2021版《医保目录》	红参、麦冬、五味子	益气养阴,复脉固脱
参芪扶正注射液	2021版《医保目录》	党参、黄芪	益气扶正
黄芪注射液	2021版《医保目录》	黄芪	益气养元,扶正祛邪

2.2 文献检索结果 围绕上述6种中药注射液进行数据库检索,共获得151篇相关文献,去除重复文献后剩余60篇,通过阅读标题和摘要排除30项不相关的研究。通过查阅剩余文献全文,进一步排除12项研究,最终纳入18篇系统评价,涉及5种中药注射液(参附注射液相关研究由于研究对象不符合或数据错误均被排除)。具体文献筛选流程及结果见图1。

2.3 纳入文献基本特征 总共纳入了18篇中文文献^[16-33],包括1篇学位论文及17篇期刊论文,发表于2006—2018年。其中黄芪注射液6篇,生脉注射液4篇,参麦注射液3篇,刺五加注射液3篇,参芪扶正注射液2篇,纳入原始研究数量为2~27个,纳入样本量为130~2380个。在纳入的18项研究中,8项

研究^[19,21,26-27,29-32]明确指出为疾病阶段为CIS急性期,2项^[25,28]指出为CIS恢复期,其余研究均未指出疾病阶段。在干预措施方面,7项研究^[16,20-21,24-25,27,30]使用补益类注射液+常规/基础治疗对比常规/基础治疗;11项研究^[17-19,22-23,26,28-29,31-33]使用了补益类注射液+其他中药注射液(多为公认有效的活血化瘀类注射液)vs其他中药注射液。结局指标方面,18项研究均使用了临床总有效率,14项研究^[16-20,22-23,25-27,30-33]使用了神经功能缺损评分[中国脑卒中病人临床神经功能缺损评分量表(CSS)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、欧洲卒中量表(ESS)]。10项研究^[17,21,23,26-30,32-33]描述了不良反应,6项研究^[19-20,22,25-26,31]使用了日常生活能力评分,5项

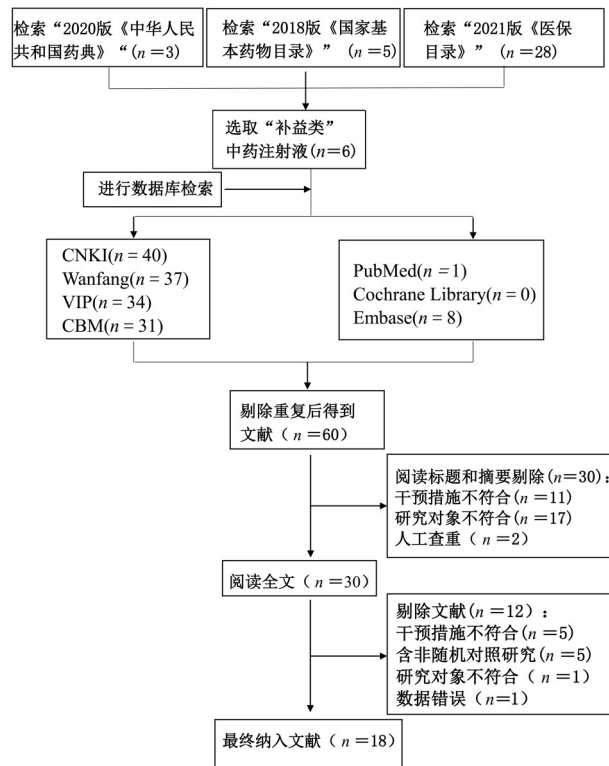


图1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

研究^[16-18,21-22]使用了血液流变学,2项研究^[23,33]使用了病死率。文献质量评价方面,5项研究^[17-18,20-21,23]使用了Cochrane偏倚风险评估工具,剩余13项研究使用了JADAD量表。基本特征见表2。

2.4 原始研究重复率 本研究共纳入18篇系统评价,纳入的所有原始研究数量为176篇,去重后为108篇,系统评价与原始文献的重叠矩阵见增强出版附加材料,根据公式计算 $CCA=(176-108)/(18\times 108-108)=0.037$,属于轻微重叠。由于本研究纳入系统评价为一类中药注射液,其中包含5种不同的药物,因此文献重复率可能被低估,通过分别计算每一种药物的文献重复率后取平均值以避免这一现象:参芪扶正注射液 $CCA=(12-8)/(2\times 8-8)=0.5$;黄芪注射液 $CCA=(81-46)/(6\times 46-46)=0.15$;参麦注射液 $CCA=(19-16)/(3\times 16-16)=0.09$;生脉注射液 $CCA=(28-16)/(4\times 16-16)=0.25$;刺五加注射液 $CCA=(36-22)/(3\times 22-22)=0.318$,取平均值CCA为0.263,同样属于轻微重叠。纳入系统评价与原始研究“云状”关系图参考BOUGIOUKAS等^[34]的研究进行绘制,原始研究线条越多则代表纳入次数越多,云图见增强出版附加材料。

2.5 质量评估

2.5.1 纳入系统评价的方法学质量

被评为极低质量,其中0项研究报告了关键条目2及关键条目7,其余关键条目报告均为“是”的情况为条目4(0)、条目9(4/22.2%)、条目11(18/100%)、条目13(9/50%)、条目15(15/83.3%)。非关键条目中,0项研究报告了条目3及条目10,其余非关键条目报告均为“是”的情况。条目1(10/55.6%)、条目5(4/22.2%)、条目6(7/38.9%)、条目8(7/38.9%)、条目12(3/16.7%)、条目14(17/94.4%)、条目16(9/50%),可见纳入文献整体质量较低。AMSTAR-2评价见图2。

2.5.2 纳入系统评价的偏倚风险评估 所有纳入文献在ROBIS工具阶段一(评估相关性)中都被评为低风险。在阶段二领域一中,高偏倚风险文献^[16,20,22,26,30-32]比例为38.8%(7/18),低偏倚风险文献^[17-19,21,23-25,27-29,33]比例为61.1%(11/18);领域二中,高偏倚风险文献^[16-23,25-27]比例为61.1%(11/18),不确定偏倚风险文献^[24,28-33]比例为38.8%(7/18);领域三中,高偏倚风险文献^[16,19,22,24-33]比例为72.2%(13/18),不确定偏倚风险文献^[23]比例为5.6%(1/18),低偏倚风险文献^[17-18,20-21]比例为22.2%(4/18);领域四数据结果和合成呈现中,高偏倚风险文献^[16,19-20,22-33]比例为83.3%(15/18),不确定偏倚风险文献^[17-18,21]比例为16.7%(3/18)。阶段三系统评价的偏倚风险中,高偏倚风险文献^[16,19-20,22,24-33]比例为77.8%(14/18),低偏倚风险文献^[17-18,21,23]比例为22.2%(4/18)。具体评估见增强出版附加材料。

2.5.3 报告质量评价 纳入研究的PRISMA 2020评分为19.5~28.5分,平均分为24.7分(见增强出版附加材料)。其中0篇文献为高质量,10篇文献为中等质量^[17-18,20-21,23-24,29-31,33],剩余8篇为低质量。在27个条目中,多数文献在其中12个项目的报告完整度较好,在条目2、5、6、7、8、9、10、11、15、16、18、21、22、24、25和27的报告完整度均<50%,报告信息缺失严重,其中涉及结构式摘要、纳入标准、信息来源、检索、资料提取及条目、研究偏倚风险、方案和注册资金及公开信息等。条目完整度报告见图3。

2.5.4 证据质量评价 将纳入文献的57项结局指标分别输入GRADEpro GDT在线网站(<https://gdt.gradepro.org/app/>)进行质量评价,所有结局指标中,只有1项被评为中等质量,15项为低质量,41项为极低质量。总有效率方面,12项研究^[17,21-24,26-31,33]为低质量,5项研究^[16,18-19,25,32]为极低质量,1项研究^[20]为中等质量;神经功能缺损评分方面,14项研究^[17-20,22-23,25-27,30-33]为极低质量;日常生活能力评分方

表2 纳入系统评价的基本特征

Table 2 Basic characteristics of inclusion in system evaluation

文献来源	干预措施		纳入研究数量(样本量)	偏倚风险评价工具	结局指标
	试验组	对照组			
匡跃2018 ^[16]	参芪扶正+常规	常规	5(424)	牛津评分系统(JADAD)	①②③
段笑娇2017 ^[17]	黄芪+常规/黄芪+复方丹参+常规	常规/复方丹参+常规	11(1 031)	Cochrane 偏倚风险评估	①②③④⑤⑥
段笑娇2017 ^[18]	参芪扶正+常规/参芪扶正+其他中药注射剂+常规	常规/其他中药注射剂+常规	7(535)	Cochrane 偏倚风险评估	①②③④⑤⑦
刘敏2017 ^[19]	参麦	空白/阳性/安慰剂	11(902)	JADAD	①③⑧⑨⑩
徐涛2017 ^[20]	生脉+常规	常规	8(745)	Cochrane 偏倚风险评估	①③⑨
张丹2017 ^[21]	刺五加+常规	常规	11(763)	Cochrane 偏倚风险评估	①②⑥⑦⑪
赵跃东2016 ^[22]	黄芪+常规/黄芪+活血化痰类+常规	常规/活血化痰类	27(2 380)	JADAD	①②③⑦⑨⑩⑫
王晓怀2014 ^[23]	黄芪/黄芪+常规	常规	10(794)	Cochrane 偏倚风险评估	①③⑥⑬
孙梁2013 ^[24]	生脉+常规	常规	12(960)	JADAD	①
李可建2013 ^[25]	参麦+常规	常规	2(130)	JADAD	①③⑨
张珊珊2013 ^[26]	生脉+其他注射剂	其他注射剂	6(531)	JADAD	①③⑥⑨
马丽虹2012 ^[27]	刺五加+常规	常规	16(1 269)	JADAD	①③⑥
李可建2010 ^[28]	黄芪+常规	常规	3(229)	JADAD	①⑥
马丽虹2010 ^[29]	黄芪+常规	常规	20(2 204)	JADAD	①⑥
李可建2006 ^[30]	刺五加/刺五加+常规治疗	常规	9(628)	JADAD	①③⑥
李可建2006 ^[31]	参麦/参麦+其他中药注射剂	常规/其他中药注射剂	6(477)	JADAD	①③⑨
李可建2006 ^[32]	生脉+常规	常规	2(239)	JADAD	①③⑥
李可建2006 ^[33]	黄芪/黄芪+其他中药注射剂	常规/其他中药注射剂	10(1 286)	JADAD	①③⑥⑬

注:①. 总有效率;②. 血浆黏度;③. 神经功能缺损评分;④. 全血高切黏度;⑤. 全血低切黏度;⑥. 不良反应;⑦. 纤维蛋白原指数;⑧. 恶化率;⑨. 日常生活活动能力;⑩. 复发率;⑪. 红细胞压积;⑫. 全血黏度;⑬. 病死率

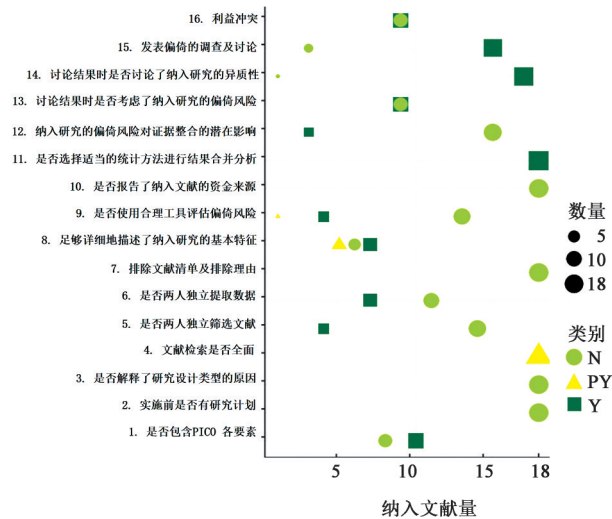


图2 纳入系统评价研究的AMSTAR-2评价

Fig. 2 AMSTAR-2 evaluation of studies included in systematic review

面,5项研究^[19,22,25-26,31]为极低质量;血浆黏度方面,1项研究^[17]被评为低质量;5项研究^[16,18-19,21-22]被评为极低质量;全血高切黏度和全血低切黏度方面,2项研究^[17-18]被评为极低质量,纤维蛋白原方面,3项研

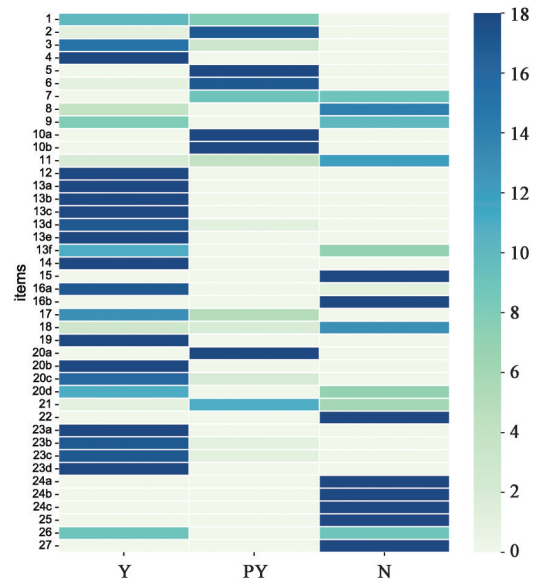


图3 纳入系统评价的PRISMA 2020评价

Fig. 3 PRISMA 2020 evaluation of studies included in systematic review

究^[18,21-22]被评为极低质量;恶化率及复发率方面,1项研究^[19]被评为极低质量。所有原始RCT的方法学都存在严重的偏倚风险,在随机化、分配隐藏和

盲法方面存在较大缺陷,这是导致证据质量降级的主要因素,其次是发表偏倚(49,85.96%)、不精确性(41,71.93%)、不一致性(17,29.82%)。具体评价见增强出版附加材料。

2.6 疗效评价

2.6.1 参芪扶正注射液 2篇文献^[16,18]合并分析了参芪扶正注射液治疗CIS的总有效率、神经功能缺损评分及血液流变学指标,结果证明使用参芪扶正注射液联合西医常规治疗较西医常规治疗、灯盏花注射液、丹参注射液、川芎嗪注射液治疗优势显著,且能改善患者神经功能缺损评分及血浆黏度、全血低切黏度及纤维蛋白原指数。

2.6.2 黄芪注射液 6篇文献^[17,22-23,28-29,33]合并分析了黄芪注射液治疗CIS的总有效率,结果证明在常规治疗(西医治疗+活血化瘀类注射液)的基础上联合使用黄芪注射液的临床疗效优于单纯常规治疗。3篇文献^[17,22-23]合并分析了黄芪注射液对CIS患者神经功能缺损评分的影响,结果证明黄芪注射液组均较对照组有显著优势。2篇文献^[17,22]证明黄芪注射液组在降低全血高切黏度、全血低切黏度及血浆黏度方面优于对照组。

2.6.3 参麦注射液 2篇文献^[19,31]合并分析了参麦注射液治疗CIS的总有效率、神经功能缺损评分及日常生活活动能力,结果证明参麦注射液有益于提高CIS急性期的临床疗效,能显著提高患者的神经功能缺损情况及患者的日常生活能力,然而其安全性及长期疗效尚不明确。1篇文献^[25]描述了现无充分证据显示参麦注射液对CIS恢复期有效。

2.6.4 生脉注射液 4篇文献^[20,24,26,32]合并分析了生脉注射液治疗CIS的总有效率,结果显示在常规治疗基础上联用生脉注射液治疗CIS较单独使用常规治疗可提高临床总有效率。3篇文献^[20,26,32]证明生脉注射液可明显改善患者神经功能缺损。2篇文献^[20,26]证明生脉注射液可明显改善患者日常生活活动能力。

2.6.5 刺五加注射液 3篇文献^[21,27,30]合并分析了刺五加注射液治疗CIS的总有效率,结果显示在常规用药的基础上加用刺五加注射液治疗CIS急性期可以提高临床疗效,其中1篇文献^[30]按照疗程、用量进行亚组分析,结果提示加用刺五加注射液时每天用量60 mL,疗程为14 d时疗效最好。2篇文献^[27,30]合并分析证明了刺五加注射液可显著改善患者神经功能缺损评分。1篇文献^[21]合并分析证明了刺五加注射液可改善患者血液流变学,降低患者红细胞

压积及纤维蛋白原指数。

纳入系统评价具体定量分析结果汇总报告见增强出版附加材料。

3 讨论

系统评价再评价的目标是对当前多个相同主题的系统评价或Meta分析证据进行综合评价,以期提供更有针对性的高质量证据^[35],因此本研究对2006—2018年间发表的补益类中药注射液治疗CIS疗效和安全性的证据进行了全面的评估和总结。

3.1 对比分析补益类中药注射液治疗CIS的疗效和安全性 补益类中药注射液多由党参、黄芪、红参、麦冬、五味子、刺五加等具有补益功效的药物组成,均具有益气扶正之功,可改善微循环、增强脑组织供血、降低血小板凝集。刺五加注射液及黄芪注射液为单味补气药提取精制而成,其中刺五加性温,味辛、微苦,侧重于益气健脾、补肾安神,主要用于肝肾不足所致的脑血管病,现代药理学研究证明其可调节突触重构,促进脑细胞代谢和修复^[36]。黄芪性微温,味甘,侧重于生津养血,主要用于心气虚损,血脉瘀阻证,可通过促进机体代谢、激活自噬、抑制细胞凋亡来发挥神经保护作用^[37]。参芪扶正注射液由黄芪、党参提取物精制而成,党参性平,味甘,可补中益气、健脾益肺,与黄芪合用其补中缓急,健脾益气之力更强。高通量转录组测序技术证明参芪扶正注射液的生物功能大都与MAPK信号通路相关,可调控ATP的产生,影响能量代谢过程^[38],而中医“健脾益气”治法也与保护线粒体结构、改善能量代谢密切相关^[39-40]。参麦注射液由红参、麦冬为主要成分组成,红参与党参均为根茎类药物,二者均可补脾肺之气,党参性平味甘,补中缓急,而红参侧重于大补元气,主要用于急性气脱证,配合滋阴药麦冬可益气固脱,养阴生津,适用于气阴两虚型之CIS急性期的治疗。相较于参麦注射液,生脉注射液添加了五味子成分,其益气养阴,复脉固脱之效更显著,适用于气阴两亏,脉虚欲脱之休克相应症状,五味子性温,味酸、甘,有收敛固涩、益气生津之功,对于心脑血管有较好的保护作用,其机制集中在其抗氧化、抗凋亡、抗炎症等作用,可调节心、脑能量代谢,减轻细胞损伤、改善营养,更好的增强了红参与麦冬的抗休克作用^[41],体现中医“脑心同治”的治则。

在不良反应报道中,黄芪注射液、生脉注射液及刺五加注射液出现了身体局部瘙痒、轻微头痛、发热、面红、呕吐等一项或多项不良反应,这可能与

中药注射液含有的大量动植物蛋白、苷类、酮类、鞣质物质有关,由于年龄、体质等原因患者对中药注射液的代谢能力较差,更容易诱发毒性反应及过敏反应;也可能与中药注射液自身原料质量、加工工艺及液体配伍等原因有关;另外,未能正确的辨证施治或超说明书使用也可能是不良反应发生的原因。参麦注射液相关研究均未描述不良反应,仅1项研究^[19]描述了恶化率及复发率,结果无统计学意义,这可能与参麦注射液组成成分较为温和,具有补中缓急的作用有关。真实世界研究也证明了参麦注射液安全性较高,不良反应的出现多与超说明书使用有关^[42]。

3.2 质量评价 通过AMSTAR-2的评估,本研究纳入的系统综述均被评为极低质量,主要不足有①所有研究者均未注册研究方案,这可能导致选择性报告偏倚的发生。纳入文献均为中文文献,目前中文文章发表无需提供详细计划书和注册信息,但应在文章中进行描述。②所有研究者均未对纳入研究类型的选择进行原因说明。RCT是评估干预措施疗效的金标准和最佳设计类型,但有些研究还纳入了半随机对照或其他类型研究,研究者应进行原因说明。③不全面的文献检索。多数研究未检索专业注册平台、忽略了灰色文献的检索。④未采用双人独立筛选和数据提取并缺少被排除研究的清单及其原因。这会导致研究透明度降低,引入偏倚,影响结果的可靠性。⑤偏倚风险评估工具的先进性不够。多数文献采用JADAD量表评估纳入研究的偏倚风险,然而JADAD评分未评估分配隐藏,可能会造成偏倚风险评估信息的不全。⑥缺少资金来源说明或利益冲突。这可能使得系统评价结果的客观性受到影响。

在进行ROBIS评价后发现①阶段二领域一中,尽管纳入的18项研究均未提供系统评价计划书,但其中11项研究在资料与方法部分描述的PICO原则较为详细,可认为系统评价制作时可能遵循了其原则而被评为低风险。②领域二中,多数研究检索文献时存在较大缺陷,例如缺少英文数据库或临床注册平台的检索,未进行数据库之外的其他检索等。③在领域三中,为了提升定量合成效应值的可信度,较详尽的原始文献数据展示十分重要,而部分研究未进行详细的描述;与AMSTAR-2评估一致,原始研究偏倚风险评估工具存在缺陷,应使用公认的工具如Cochrane偏倚风险评估工具进行评估。④领域四中,部分研究未进行敏感性分析或清晰地

阐述并讨论原始研究的偏倚风险被评为高风险^[43]。⑤在阶段三中,大多数研究均未在结果部分讨论阶段二中的出现的所有偏倚风险。由于ROBIS工具可以客观评估系统评价制定过程和结果解释过程中的偏倚风险,还评估了系统评价与其纳入的原始研究间的相关性,因此在进行系统评价时,可按照ROBIS工具的条目进行自查,尽量减少系统评价的偏倚风险。

进行报告质量评价后发现:此次纳入系统评价一半以上的条目报告信息缺失严重。其中所有研究均未给出纳入研究的参考文献清单、未提供注册信息及告知是否有计划书、未告知研究的资金来源、未报告公开信息(例如数据提取表模板及纳入研究数据等)。而在结构式摘要的描写、信息来源、文献检索式、描述、进行或讨论研究偏倚风险方面均存在不同程度的信息缺失,而所有这些缺失也正是目前中文系统评价质量普遍较低,不能成为高质量指导工具的原因^[44-46]。

结局指标是评估临床疗效的着力点,然而纳入的18篇系统评价中,所选取的结局指标多未选择临床重要结局指标。目前的研究认为生存率和复发率为CIS治疗的核心结局指标^[47],本研究中只有1项研究^[19]报告了复发率,2项研究^[23,33]报告了病死率。另外大多数研究缺乏随访数据,由于脑梗死导致神经功能缺损的特殊性,报告卒中病人的长期结果至关重要,因此,进行随访观察及制定以患者为中心的临床试验核心指标集尤为重要。结局指标选择不恰当,限制了对补益类中药注射液治疗CIS的疗效优势的评价。GRADEpro GDT对结局指标的证据等级评价结果也显示了本研究中没有高质量的证据体,只有1个中等质量的证据体。结局指标降级的主要原因为纳入的原始研究方法学质量偏低,所有文献在随机化、分配隐藏和盲法方面存在较大缺陷。低质量证据降级原因还包括①存在发表偏倚,且未进行任何偏倚来源分析;②由于纳入样本量较少,合并后的结局指标效应量可信区间较宽,因此存在“不精确性”;③由于纳入文献异质性较大,且未对异质性的来源进行讨论和分析,故在“不一致性”方面进行降级处理。

3.3 局限性 本研究存在一定的局限性,具体如下。①由于纳入系统评价的原始文献存在治疗组合并了其他中药注射液的情况(急性期的治疗常合并活血化瘀类注射液进行治疗),补益类中药注射液的疗效评估可能受到一定的影响;②纳入的系统

评价中结局指标的异质性较大,且未对异质性进行较好的分析,因此本研究未能将各结局指标合并进行定量分析,仅进行了汇总,无法进一步确定补益类中药注射液治疗CIS的准确疗效;③纳入的系统评价及其原始研究并未提到是否对CIS患者进行辨证,因此无法确定是否为对证治疗,可能对疗效的评估产生一定的影响;④多数研究缺乏随访数据,无法对补益类中药注射液的长期疗效进行评价。

4 小结

综上,从目前已发表的系统评价/Meta分析来看,补益类中药注射液治疗CIS有效,可改善神经功能缺损评分且相对安全,但相关系统评价/Meta分析方法学质量较低,总体偏倚风险较高,报告缺失较严重,证据体质量较低。因此在未来原始临床研究中,研究者应尽量遵循临床试验相关规范进行严格的设计、实施及报告,提高原始研究的质量;而系统评价的研究者也应严格遵循相应的标准和工具,开展科学、规范、严谨的系统评价,从而为临床诊疗决策提供更高质量的决策依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] PHIPPS M S, CRONIN C A. Management of acute ischemic stroke[J]. *BMJ*, 2020, 368: l6983.

[2] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: Advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (4) : 394-405.

[3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.

[4] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1088-1098.

[5] YAGHI S, WILLEY J Z, CUCCHIARA B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2017, 48(12): e343-e361.

[6] LI J P, LIU Y, GUO J M, et al. A Comprehensive strategy to evaluate compatible stability of Chinese medicine injection and infusion solutions based on chemical analysis and bioactivity assay [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 833.

[7] CAO G, YE X, XU Y, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates blood-brain barrier dysfunction and brain edema after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 315-325.

[8] 麻玉成, 张梦帆, 张运克. 益气活血类方药防治缺血性脑卒中的作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4): 34-42.

[9] 徐榛敏, 刘雪梅, 曾子修, 等. 中医药对缺血性卒中后神经血管单元的保护作用 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(8): 2084-2089.

[10] 耿洪娇, 刘垣, 谢雁鸣, 等. 刺五加注射液治疗4680例脑血管病的真实世界应用特征及联合用药分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(6): 156-159.

[11] 陈思, 陆斌, 尹文伟, 等. 参芪扶正注射液对脑梗死恢复期患者血清IGF-1、瘦素及神经认知功能影响研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(6): 1235-1238.

[12] PIEPER D, ANTOINE S L, MATHES T, et al. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview [J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(4): 368-375.

[13] SHEA B J, BOUTER L M, PETERSON J, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR) [J]. *PLoS One*, 2007, 2(12): e1350.

[14] WHITING P, SAVOVIĆ J, HIGGINS J P, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 69: 225-234.

[15] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.

[16] 匡跃, 王蓉. 参芪扶正注射液治疗脑梗死的有效性及安全性的Meta分析 [J]. *海峡药学*, 2018, 30(9): 95-96.

[17] 段笑娇, 吴嘉瑞, 王凯欢, 等. 基于Meta分析的黄芪注射剂治疗脑梗死临床评价研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(9): 607-612.

[18] 段笑娇, 吴嘉瑞, 刘施, 等. 基于Meta分析的参芪扶正注射液治疗脑梗死临床评价研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(8): 534-539.

[19] 刘敏, 张勤帅, 陈学君, 等. 参麦注射液治疗急性脑梗死有效性和安全性的Meta分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(2): 228-232.

[20] 徐涛, 王芳, 刘瑞新. 生脉注射液治疗缺血性中风有效性和安全性的Meta分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(6): 401-405.

- [21] 张丹,吴嘉瑞,刘施,等. 基于Meta分析的刺五加注射液辅助治疗急性脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(6):395-400.
- [22] 赵跃东. 黄芪注射液的化学成分及其对脑梗死的系统评价分析[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [23] 王晓怀,寇嘉宁,潘文,等. 黄芪注射液治疗脑梗死的Meta分析[J]. 西部中医药,2014(10):67-71.
- [24] 孙梁,孙晨,张根明. 生脉注射液治疗缺血性中风的临床疗效评价——12个相关研究的Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):350-353.
- [25] 李可建,马丽虹. 参麦注射液治疗中风恢复期临床疗效的系统评价[J]. 中国中医急症,2013,22(2):179-180.
- [26] 张珊珊,魏德健. 生脉注射液治疗缺血性中风急性期随机对照实验的系统评价更新[J]. 中国中医急症,2013,22(5):696-697,718.
- [27] 马丽虹,李冬梅,李可建. 刺五加注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的Meta分析[J]. 中国中医急症,2012,21(8):1269-1271.
- [28] 李可建,马丽虹. 黄芪注射液治疗缺血性中风恢复期随机对照试验的系统评价[J]. 时珍国医国药,2010,21(1):194-195.
- [29] 马丽虹,李可建. 黄芪注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(8):1438-1440.
- [30] 李可建. 参麦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]. 中医药学报,2006,34(4):4-7.
- [31] 李可建. 刺五加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]. 中成药,2006,28(10):1458-1461.
- [32] 李可建,迟华基. 生脉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]. 辽宁中医杂志,2006,33(8):936-937.
- [33] 李可建. 黄芪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]. 中医药通报,2006,5(6):46-50.
- [34] BOUGIOUKAS K I, VOUNZOULAKI E, MANTSIU C D, et al. Methods for depicting overlap in overviews of systematic reviews: An introduction to static tabular and graphical displays [J]. J Clin Epidemiol, 2021, 132:34-45.
- [35] HU C, QIN X, JIANG M, et al. Effects of Tai Chi exercise on balance function in stroke patients: An overview of systematic review [J]. Neural Plast, 2022, 2022:3895514.
- [36] 高彦宇,李文慧,寇楠,等. 刺五加化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2019,36(2):113-116.
- [37] 胡妮娜,张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2021,38(1):76-82.
- [38] 黄丽萍,乔博灵,颜雪珍,等. 基于转录组测序及韦恩分析探寻补气中药制剂发挥补气作用的靶基因及其生物学功能[J]. 陕西中医,2022,43(1):28-32.
- [40] 林飞,王阶,郭丽丽,等. 中药细胞内作用靶点——线粒体[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(3):422-426.
- [41] 张旻昱,吴宏伟,许利平,等. 五味子及其活性成分治疗心脑血管疾病药理作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2018,43(8):1536-1546.
- [42] 王明霞,王淑梅,刘明,等. 真实世界中30012例参麦注射液使用情况与安全性评价[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(2):133-138.
- [43] 丁泓帆,吴琼芳,杨楠,等. 评估系统评价偏倚风险的ROBIS工具实例解读[J]. 中国循证医学杂志,2016,16(1):115-121.
- [44] 韩梅,王禹毅,牟钰洁,等. 中医药系统综述报告规范及方法学评价[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(7):872-874.
- [45] 胡瑞学,文玲子,于明坤,等. 基于PRISMA Harms清单的中医药安全性系统综述现状及报告质量分析[J]. 中国药物警戒,2019,16(4):231-238.
- [46] 赵芳芳,蒋跃绒,刘建平,等. 中医药系统评价文献检索面临的问题与挑战[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(8):1009-1013.
- [47] SALINAS J, SPRINKHUIZEN S M, ACKERSON T, et al. An international standard set of patient-centered outcome measures after stroke [J]. Stroke, 2016, 47(1):180-186.

[责任编辑 王鑫]