

通腑法治疗脑出血急性期随机对照试验的 Meta 分析

熊丽辉^{1*}, 王铭², 王忠³

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 重庆市中医院, 重庆 400021;
3. 中国中医科学院临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**探讨通腑法治疗脑出血急性期的临床疗效。**方法:**运用计算机检索 Pubmed、EMbase 临床对照试验数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(WANFANG Data),收集了运用通腑法治疗脑出血急性期的随机对照实验,采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**纳入文献 9 篇,全部文献合并效应 OR = 2.54,95% 的可信区间(CI)为[1.81, 3.56], $Z = 5.39, P < 0.000 01$ 。以“神经功能缺损减分率”为标准的 6 篇文献进行合并,合并效应 OR = 2.54,95% 的 CI 为[1.62, 3.99], $P < 0.000 1$ 。**结论:**通腑法联合常规疗法治疗脑出血急性期能够有效改善患者的意识状况,较之单纯常规治疗具有一定的优势。

[关键词] 通腑法; Meta 分析; 脑出血急性期

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0349-04

Meta Analysis of Randomized Controlled Trails of Tongfu Therapy for Acute Period of Cerebral Hemorrhage

XIONG Li-hui^{1*}, WANG Ming², WANG Zhong³

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;
2. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China; 3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate clinical effects of Tongfu Therapy for acute period of cerebral hemorrhage. **Method:** Systematically search PubMed, EM base, CNKI, VIP and Wanfang database, collect randomized controlled trial (RCT) of treatment cases of tongfu therapy on acute period of cerebral hemorrhage. Randomized controlled clinical trials were screened and reviewed by Meta-analysis in RevMan version 5.0 software. **Result:** Nine controlled clinical trials were reviewed by meta-analysis. The result demonstrates that the effectiveness rate of treatment based on tongfu therapy show significant difference compared with the control group [OR: 2.54, 95% CI (1.81, 3.56), $Z = 5.39, P < 0.000 01$], also improve neurological function rating score significantly [OR: 2.54, 95% CI (1.62, 3.99), $P < 0.000 1$]. **Conclusion:** The treatment based on tongfu therapy show advantage on efficacy and neurological function rating score compared to the control group.

[Key words] Tongfu therapy; Meta analysis; acute period of cerebral hemorrhage

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是指原发性非外伤性脑实质内出血,约占全部脑卒中的

20%~30%。ICH发生后,其急性期的主要表现为脑水肿,它可使颅内压增高,并可能导致脑疝形成,是影响 ICH 死亡率及功能恢复的主要因素。积极控制脑水肿、降低颅内压是 ICH 急性期治疗的主要环节之一。近年来以通腑法为基础,逐渐形成了合理的中医防治中风疾病的临床路径。为此,我们通过 Meta 分析的方法总结并分析脑出血急性期患者应用通腑法的临床疗效,为进一步完善和规范其临

[收稿日期] 20120625(023)

[基金项目] 科技部创新方法工作专项项目(2008IM020900)

[通讯作者] *熊丽辉,博士,副教授,硕士生导师,从事中医医案与辨证思维研究, Tel: 13843083152, E-mail: xlh7244@sina.com

床使用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①中医诊断为中风,发病时间≤2周,处于急性期;西医诊断为脑出血(除外伤所致的脑出血),并有 CT 或 MRI 诊断;②研究类型为随机对照试验;依据 Cochrane 系统评价标准进行;③均以通腑法治疗为主,可辅助其他治疗手段;④病例资料完整。排除标准:①排除重复发表的文章以及会议摘要;②排除少于 20 例的研究;③排除脑梗死病例;④排除没有明确提出通腑法的文献;⑤排除疗效评定标准不规范或未详细公布治疗结果的文献。

1.2 文献检索 检索 Pubmed, EMBASE 临床对照试验数据库;中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(WANFANG Data),检索时间为从建库至 2011 年 9 月。英文检索词 Tongfu or Relax bowel;二次检索为 cerebral hemorrhage;中文检索词:通腑;二次检索为中风急性期、脑出血。

1.3 文献筛选 筛选流程见图 1。

好,则进一步进行 Meta 分析,若异质性有意义,则进行亚组以及异质性分析。敏感性分析:对研究的合并效应量的影响程度以及结果进行可靠性分析,从而反映 Meta 分析结果的真实程度。发表偏倚的分析:采用“倒漏斗”图(funnel plot)分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索 最终入选文献 9 篇,其中英文 1 篇^[3],中文 8 篇^[4-11]。纳入文献的基本情况见表 1。

表 1 纳入文献的基本情况

纳入文献	病例数 / 例	治疗组 / 例	对照组 / 例	年龄 / 例	男性 / 例	随访	Jadad 记分	疗程 / d
Liu hua ^[3]	118	62	56	63	79	院内	2	28
曹得胜 ^[4]	60	32	28	50~70	40	院内	2	21
曹洪涛 ^[5]	60	30	30	56	37	院内	2	7
崔家林 ^[6]	89	48	41	35~76	56	院内	2	7~14
丁苏东 ^[7]	39	39	37	60	-	院内	2	-
李勇 ^[8]	100	50	50	64	75	院内	2	20
刘红敏 ^[9]	60	30	30	47	33	院内	2	21
杨晓恒 ^[10]	240	120	120	62	148	院内	2	30
袁峰 ^[11]	78	40	38	58	43	院内	2	-

注: - 试验的平均样本量为 94 例,有 1 例设计了健康人为空白组^[3];有 1 例^[8]报告了腹泻、腹痛的不良反应,1 例^[10]进行了三大常规及肝肾功能的副作用评价;有 1 例^[8]评价了两组并发症的发生率,即上消化道出血、肺部感染、尿路感染;有 2 例^[4-5]报告了死亡终点事件的发生率;所有研究均未采用盲法,除干预因素外,试验组与对照组均衡性良好。

2.2 临床疗效评价 纳入病例中,有 3 篇^[5,9-10]采用“神经功能缺损评分差值”评价疗效;另外 6 篇采用“神经功能缺损减分率”的方法评价疗效。无论是计量资料还是计数资料,对临床疗效评价指标文中均有详细说明,资料记载完整。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异质性检验 全部 9 篇文献合并分析,其数据异质性检验 $X^2 = 1.87, P = 0.98$,由此认为纳入文献无明显异质性,可以进行统计学分析。

2.3.2 临床疗效 全部文献同质性较好,对其临床疗效进行统计分析,结果见图 2。合并效应 $OR = 2.54, 95\%$ 的可信区间(CI)为 $[1.81, 3.56], Z = 5.39, P < 0.000 01$,两组间差异具有统计学意义。

2.3.3 敏感性分析 通过对纳入的研究进行反复分析,将研究的疗效评价标准完全一致的文献分别进行合并,所得出的统计结果为 3 篇^[5,9-10]合并的 $OR = 2.53, 95\%$ 的 CI 为 $[1.51, 4.22]$;其余 6 篇合

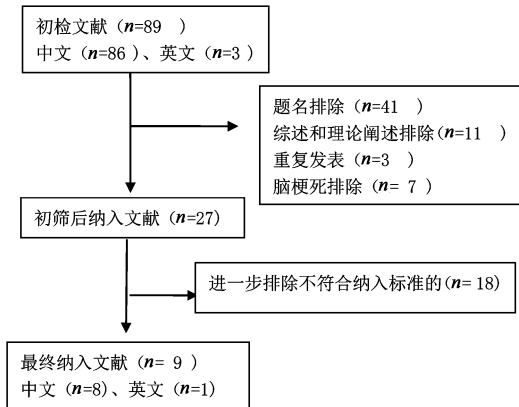


图 1 文献检索流程

1.4 质量评价 由两位研究者按照预先确定的标准分别对纳入的文献进行评价,不一致之处,通过讨论或请求第三方协助解决。纳入研究的方法学质量依据 Jadad^[1]量表,从随机、盲法、除干预因素外组间均衡性、脱落情况 4 个方面进行评价,记分范围为 1~5 分,其中 1~2 分的为低质量,3~5 分的为高质量^[2],记分≥2 的纳入研究。

1.5 资料分析 采用 Cochrane 国际协作组织提供的 RevMan 5.0 软件进行分析。二分类变量使用比值比(OR)或相对危险度(RR),计量资料采用 WMD(加权均数差)或 SMD(标准化均数差),两者均以 95% 可信区间来表达;纳入研究的同质性较

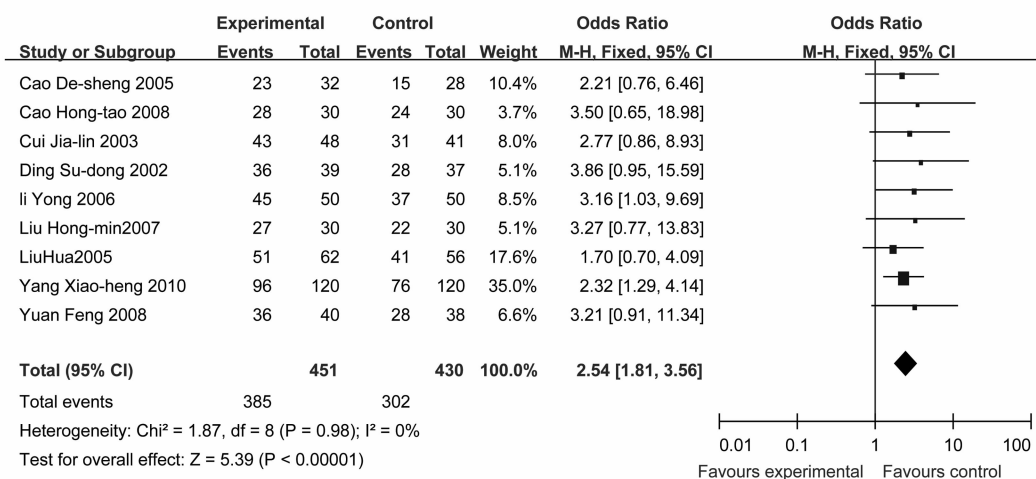


图2 通腑法治疗脑出血急性期总有效率森林示意图

并的 $OR = 2.54$, 95% 的 CI 为 $[1.62, 3.99]$; 全部文献合并的 $OR = 2.54$, 95% 的可信区间为 $[1.81, 3.56]$, P 均 < 0.01 。分别合并的结果与全部文献合并的结果较为一致, 说明 Meta 分析结果可靠性较好。

2.3.4 发表偏倚的评估 采用“倒漏斗”图对纳入的 9 例研究进行分析, 结果见图 3。各点形成的图形并不完全对称, 说明存在发表偏倚。

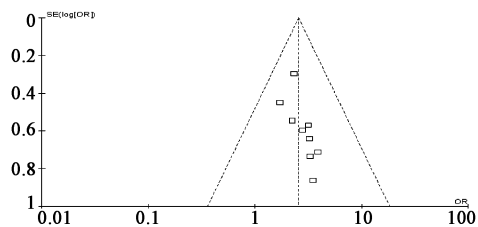


图3 总有效率的倒漏斗

3 讨论和结论

对于 ICH 急性期的患者, 通腑法作为控制脑水肿、降低颅内压治疗的有效补充, 将有利于减少 ICH 的死亡率和改善患者的功能障碍^[12-14]。为此, 我们选择了 9 篇相对高质量的临床研究进行 Meta 分析, 以求对通腑法的临床疗效做一科学的总结。经分析, 在 9 个试验中, 有 2 项^[8, 10]研究证明了加用通腑法的临床疗效明显优于单纯常规治疗, 而其余 7 篇均不足以完全证明临床加用通腑法的疗效。通过对上述 9 项试验的综合, 结果表明在常规治疗基础上加用中医通腑法治疗具有显著的疗效 ($OR = 2.54$, 95% $CI [1.81, 3.56]$, $P < 0.00001$), 充分体现了中医在 ICH 急性期治疗中的重要意义。同时, 由于 9 项研究分别采用了两种结局判断标准, 因此, 我们又进行了分层研究, 其结果与 9 项试验的综合结果非常接近, 均阐明了加用通腑法的确切疗效。不仅如

此, 从这 9 项试验来看, 临床加用通腑法并不会影响现有常规治疗的疗效, 或增加其副作用; 加用后可能出现的不良反应主要是腹痛、腹泻, 但并未影响通腑法的临床疗效, 且发生率较低。因此, 可以谨慎地认为中医通腑法联合常规治疗对于 ICH 急性期患者安全、有效。

本研究中, 纳入的 9 篇临床试验文献, 其质量均较低, 经 Jadad 质量评分, 9 篇文献均得到 2 分, 而且均为固定方进行的辨证加减。其中, 有两篇采用的是灌肠的治疗方式, 因此不能排除中医辨证以及用药方式对临床疗效的影响。另外, 文献选择的结局指标存在差别, 其中 6 篇采用神经功能缺失减分率作为指标, 而另外 3 篇采用了 NIHSS 作为指标, 虽然都按照一定的标准进行了临床综合疗效的比较, 但标准的差异难以避免研究结果说服力和科学性的降低。同时, 9 篇文献都出现了“随机”, 但只有 2 篇描述了具体的随机方法, 而其他 7 篇均未提及, 所以其是否真正实现了随机化方法难以判断; 9 篇文献也均未实现盲法, 可能会产生来自研究者或受试者主观因素所导致的偏倚。值得注意的是, 仅有 2 篇文献涉及了通腑法应用的不良反应, 但均不详细; 9 篇文献还均未介绍病例脱落的相关信息。因此, 上述情况均体现了纳入的 9 篇文献, 其临床试验的设计和文献报道的质量均不甚理想。

关于纳入文献的发表性偏倚, 通过漏斗图的分析, 提示本研究存在发表性偏倚的可能性极大。究其原因, 一方面, 虽然 9 篇文献的作者都认为是采用的随机对照试验方法, 但其在随机、盲法等临床试验设计方面存在着明显的缺失与不足, 各研究均是设计不够严密、样本量较小的低质量研究; 另一方面,

我们认为在同类研究中,出现阳性结果的文献更加容易被接受和发表,也就容易被纳入研究;而阴性结果的论文往往很难发表,则很难被纳入研究。因此,如能系统、全面、无偏倚的检索相关的所有文献,减少发表偏倚,则能有效提高 Meta 分析的科学性和说服力。

综上所述,通过本研究的分析,我们仅仅能够对临床加用通腑法治疗 ICH 急性期的趋势进行探讨,说明其在改善患者的神经功能缺失、改善发热和神志异常的症状方面,较单纯常规治疗具有一定的优势,但相对规范的临床具体治疗路径仍需进一步探讨,以更好地发挥通腑法的效力。

[参考文献]

[1] Jadad A R, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1.

[2] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses [J]. Lancet, 1998, 352:609.

[3] Liu Hua, Zhang Guo-ping, Song Shui-jiang, et al. Clinical study on Zhuyu Tongfu serial recipe combined with acupuncture and massotherapy in treating hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Chin J Integr Med, 2005, 11(3):167.

[4] 曹得胜. 通腑醒神胶囊辅助治疗急性脑出血 32 例 [J]. 山东中医杂志, 2005, 24(8):468.

[5] 曹洪涛. 逐瘀化痰通腑汤灌肠治疗急性脑出血疗效观察 [J]. 四川中医, 2008, 26(10):72.

[6] 崔家林, 段茹, 陶延芳, 等. 活血通腑中药灌肠治疗急性脑出血 48 例 [J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(4):291.

[7] 丁苏东, 崔加林, 刘俊萍, 等. 凉血祛瘀和化痰通腑法治疗高血压脑出血 39 例临床观察 [J]. 新中医, 2002, 34(6):34.

[8] 李勇, 谢冬梅, 徐霞, 等. 超早期应用化痰通腑散治疗高血压性脑出血的临床研究 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(5):254.

[9] 刘红敏, 林松俊, 华容, 等. 通腑化痰法治疗脑出血急性期 30 例疗效观察 [J]. 新中医, 2007, 39(6):21.

[10] 杨晓恒, 谢天启, 范花平, 等. 活血通腑法治疗急性脑出血 120 例临床研究 [J]. 中医临床研究, 2010, 17(2):4.

[11] 袁锋. 活血利水、清热化痰通腑法治疗高血压脑出血疗效观察 [J]. 广西中医药, 2008, 31(3):11.

[12] 樊凯芳, 梁晓东, 李晓亮, 等. 三化汤对脑缺血再灌注大鼠脑组织胞质附着蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9):226.

[13] 樊凯芳, 李晓亮, 梁晓东, 等. 三化汤对脑缺血再灌注大鼠脑组织基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6):219.

[14] 马超英, 周鹃, 李海霖, 等. 大承气汤对内毒素血症大鼠炎性细胞因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13):140.

[责任编辑 邹晓翠]

《天津中医药》2013 年征订启事

《天津中医药》(原名《天津中医》)创刊于 1984 年,是由天津市卫生局主管、天津中医药大学、天津中医药学会和天津中西医结合学会主办的综合性中医药学术期刊。本刊继承与发展并重,中医与中药兼顾,理论与实践并举,坚持中医特色,内容丰富,实用性强,是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊、美国《化学文摘》(CA)俄罗斯《文摘杂志》(AJ)和波兰哥白尼索引(IC)源期刊、天津市一级期刊。2011 年被评为天津市优秀期刊、获得全国高校优秀科技期刊二等奖、第 3 届全国中医药优秀期刊奖。本刊设有专家论坛、名医精粹、博士之窗、临床论著、针灸与推拿、理论探讨、实验研究、中药研究、国际交流、留学生园地、科研动态、综述等专栏,以满足广大读者日益增长的需要。

本刊国内外公开发行,ISSN:1672-1519,CN:12-1349/R。国内邮发代号为 6-83,国外发行代号:1040-BM,2013 年每期定价 6.00 元,全年 6 期定价为 36 元。合订本 60 元。本刊编辑部也办理邮购。邮购地址:天津市南开区鞍山道 312 号《天津中医药》编辑部收,邮编:300193,电话:(022)59596310,传真:(022)59596595,E-mail:xuebaobj@tjutm.edu.cn;xuebaobj@126.com