

化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍随机
对照试验的 Meta 分析

王辉,韩涛*,张婷,景珩,郭伟
(山东中医药大学,济南 250355)

〔摘要〕 评价化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍的有效性。按 Cochrane 系统评价方法,计算机检索生物医学、CNKI、维普及万方等数据库(2001-2011),纳入化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍的随机对照试验,提取有效数据并采用 Revman 5.0 软件对各研究结果进行 Meta 分析。共纳入 13 项有效文献,患者 944 人。纳入文献大多为低质量文献;Meta 分析结果显示:①化痰祛瘀法干预的治疗组在简易智能量表(MMSE),汉密顿抑郁量表(HDS),血管性痴呆中医辨证量表(SDSVD)评分方面优于对照组($P < 0.05$);②在 BBS(Berg Balance Scale)评分方面化痰祛瘀组与对照组相似;③具有较好的安全性。就当前所能获得的临床证据表明,化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍有较好疗效且药物安全性高,但对临床症状改善的关注较少。鉴于纳入的研究质量较低,且存在发表性偏倚,应该推动开展更多进行设计合理、执行严格、多中心大样本且随访时间足够的具有中医特色的随机双盲对照试验。

〔关键词〕 化痰祛瘀法;血管性认知功能障碍;随机对照试验;Meta 分析

〔中图分类号〕 R24 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)03-0257-04

Dissipating Phlegm and Removing Blood Stasis for Treatment of
Vascular Cognitive Impairment: A Meta-analysis
of Randomized Controlled Trials

WANG Hui, HAN Tao*, ZHANG Ting, JING Heng, GUO Wei
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

〔Abstract〕 To evaluate objectively the clinical curative effect of the therapy of dissipating phlegm and removing blood stasis for vascular cognitive impairment (VCI) with Meta-analysis. According to the method of Cochrane Systematic Review, CBM, CNKI, VIP, Wanfang (2001-2011), etc were searched. Randomized controlled trials of treatment by dissipating phlegm and removing blood stasis for vascular cognitive impairment were collected for systematic reviews, extract data and Meta-analysis were analysed with Revman 5.0. A total of 13 trials were included in this study, including 944 cases patients. Those trials were low quality, the results showed that: ①the therapy of dissipating phlegm and removing blood stasis had a better efficacy than the control group by mini-metal state examination (MMSE), Hamton Depression Scale (HDS), Scale for the differentiation of vascular dementia(SDSVD) ($P < 0.05$), ②there was no significant difference shown by Berg Balance Scale(BBS), ③the therapy had a good safety. Available evidences manifests that dissipating phlegm and removing blood stasis has a better efficacy and safety than the control group, but less attention is paid to clinical symptoms. Due to lower overall quality and potential publication bias of the studies. The rational design, the strict execution, the multi-central and large sampling, long time follow-up and double-blind randomized controlled trials with characteristics of

〔收稿日期〕 2011-08-24
〔基金项目〕 重大新药创制关键技术资助项目(2009ZX09502-015)
〔第一作者〕 王辉,硕士研究生,从事方剂临床应用及疗效客观化研究
〔通讯作者〕 *韩涛,教授,博士生导师,从事方剂临床应用及疗效客观化研究,Tel:13605318664,E-mail:ht526@sina.com

Chinese medicine are needed in the future.

[**Key words**] therapy of dissipating phlegm and removing blood stasis; vascular cognitive impairment; randomized controlled trials; Meta-analysis

血管性认知功能障碍是由脑血管病多种危险因素引起的从轻度认知障碍到痴呆的综合征。早期识别和积极干预,对减缓或避免脑功能严重损害具有重要的临床价值和现实意义。采用中药早期辨证干预治疗有巨大的发展前景。根据老年人多痰多瘀的体质特点和该病病因病机,临床常从痰瘀论治,且进行了不少关于其疗效的临床研究,本研究通过循证医学的基本原理和方法对 2001 年以来在期刊上发表的随机对照临床试验进行 Meta 分析,系统评价化痰祛瘀法对血管性认知功能障碍的疗效,为临床应用、研究提供较为可靠的参考。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 ①2001 至 2011 年公开在国内专业杂志上的论文,一般资料齐全;②据 Jadad^[1] 评分量表对文献研究方法进行质量评价,Jadad 评分≥1 分;③随机对照研究(RCT),不包括半随机试验,组间均衡性好,具有可比性;④血管性认知功能障碍有明确诊断标准。西医诊断标准:美国精神病协会的《精神障碍诊断与统计手册》4 版(DSM-IV,1994)、美国国立神经系统疾病与卒中研究所和瑞士神经科学研究国际协会 NINDS-AIREN1993 年诊断标准及世界卫生组织的国际疾病分类 10 版(ICD-10,1992)。中医诊断标准:1995 或 2002 年国家卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》、田金洲等^[2]《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》。⑤使用化痰祛瘀方药为主(剂型包括汤剂、中成药制剂和注射液等)进行干预;对照组为单纯西医的阳性对照组。化痰祛瘀法的界定是:文章中明确提出以化痰祛瘀为主要治法;处方中以化痰祛瘀中药为主要组成或虽未明确描述组方成分。⑥结局指标以 MMSE/BBS/HDS 评价标准之一为依据的计量资料;中医症状评价以 1997 年田金洲等制订的血管性痴呆中医辨证量表^[2](The scale for the differentiation of vascular dementia,SDSVD)进行症状评分。

1.2 排除标准 ①化痰祛瘀法与西药合用;②以其他治法为主;③未设对照组;④以计数资料表示治疗效果者;⑤疗效评定指标不符合或未详细公布治疗结果者;⑥重复发表的论文,仅取发表较早 1 篇,其余排除。

1.3 检索策略及数据提取 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国优秀博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库、维普数据库、万方数据库,手工检索相关资料及各论文参考文献目录。关键词为:血管性认知功能障碍 or 血管性痴呆 or 血管性认知功能损害 or 血管性认知损害。检索日期为:2001 年至 2011 年。数据收集和提取过程由本文前两位作者单独进行,最后进行汇总,意见分歧时参照原文通过协商解决。

1.4 统计分析 统计软件采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(mean difference, MD),以 95% 可信区间 CI 表示。合并进行 Meta 分析前,当纳入研究异质性检验结果 $P > 0.05$ 时,说明结果间具有同质性,采用固定效应模型;当纳入研究异质性检验结果 $P \leq 0.05$ 时,说明结果间存在异质性,采用随机效应模型,并寻找异质性的可能原因。

2 结果

2.1 纳入文献特征 共纳入 13 篇^[3-15] 有效试验,均在国内进行,均对年龄状况、基线状况进行了描述,组间均衡性较好。13 篇文献中,仅有 2 篇^[7,11] 采用随机数字法,其他文献仅提到“随机”字样;所有文献均未提到随机方案的隐藏和盲法;仅有 2 篇文献^[10-11] 提到了退出或失访;仅 1 篇^[12] Jadad 评分为 4 分,属高质量文献;其余 Jadad 评分均≤3 分,属低质量文献。共纳入患者 944 人,其中化痰祛瘀组 547 人,对照组 397 人。所有纳入病例均明确疗程,6 个试验^[3,6,8,11,13-14] 为 2 个月,其余均为 3 个月;1 个试验^[12] 使用完全一致的安慰剂,其余均为阳性对照西药;4 个试验^[10,12-13,15] 提及无不良反应,其余均未提及;所有试验无治疗后随访报道。

2.2 化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍 Meta 分析

2.2.1 MMSE 评分比较 共纳入 7 个试验^[3,8,11-15], 404 例患者。经异质性检验, $\chi^2 = 10.04, P = 0.12 > 0.10$,为同质性研究,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,效应合并值 MD[95% CI] 为 0.74[0.041. 44]($P = 0.04 < 0.05$),说明化痰祛瘀法干预的治疗组比对照组在 MMSE 评分方面有优势。见图 1。

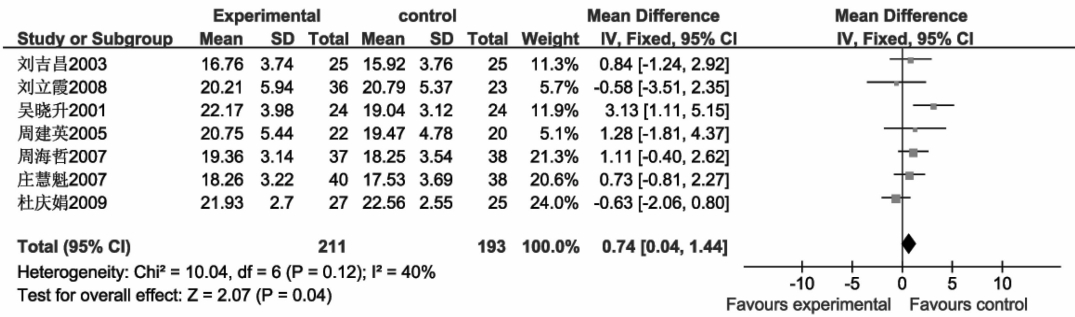


图 1 MMSE 评分比较森林图

2.2.2 HDS 评分比较 共纳入 8 个试验^[4, 6-10, 12-13], 646 例患者。经异质性检验, $\chi^2 = 9.56, P = 0.27 > 0.10$, 为同质性研究, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 效应合并值 MD [95% CI]

为 3.58 [2.86, 4.29] ($P < 0.0001$), 说明化痰祛瘀法干预的治疗组比对照组在 HDS 评分方面有优势。见图 2。

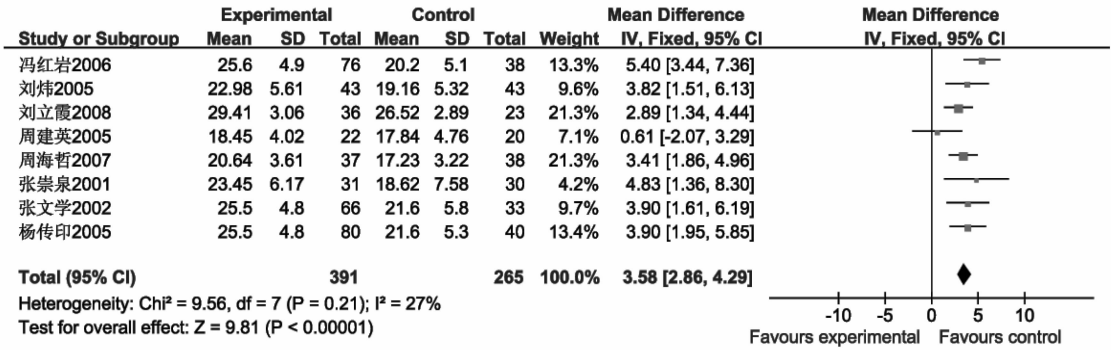


图 2 HDS 评分比较森林图

2.2.3 BBS 评分比较 仅纳入 2 篇文献^[5, 12], 138 例患者。经异质性检验, $\chi^2 = 8.48, P = 0.004 < 0.10$, 为异质性研究, 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 效应合并值 MD [95% CI] 为 2.99

[-1.07, 7.04] ($P = 0.15 > 0.05$), 说明化痰祛瘀法干预的治疗组与对照组在 BBS 评分方面相似。见图 3。

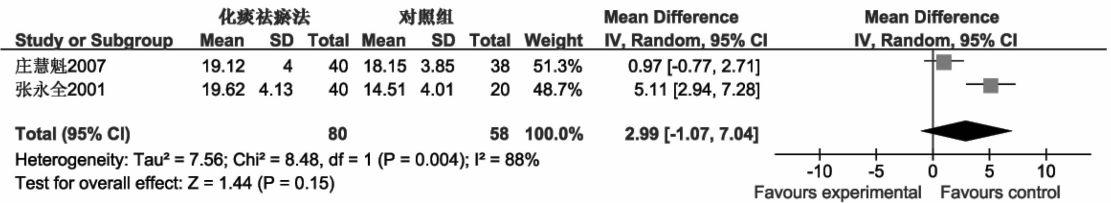


图 3 BBS 评分比较森林图

2.2.4 SDSVD 评分 共 2 个试验^[7, 11], 经异质性检, $\chi^2 = 0.96, P = 0.33 > 0.10$, 为同质性研究, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 效应合并值 MD [95% CI] 为 -3.51 [-4.95, -2.47] ($P < 0.00001$), 说明化痰祛瘀法干预的治疗组比对照组在 SDSVD 评分方面有明显优势。见图 4。

2.3 安全性评价 纳入的 13 篇文献中, 有 9 篇未提及化痰祛瘀法在治疗过程中是否出现不良反应, 另外 4 篇未发现不良反应, 提示化痰祛瘀法治疗血

管性痴呆具有较好的安全性。

2.4 敏感性分析 MMSE, HDS, BBS 评分比较的 Meta 分析中, 逐一排除某研究重新进行 Meta 分析后的结果与未排除前比较, 改变不明显, 说明化痰祛瘀法治疗血管性痴呆的 Meta 分析结果较可靠。

3 讨论

3.1 纳入文献质量 纳入文献普遍存在质量低下, 主要包括以下几个方面: ①随机对照试验质量均低, 大多研究中只有随机字样, 没有记录具体方法, 更没

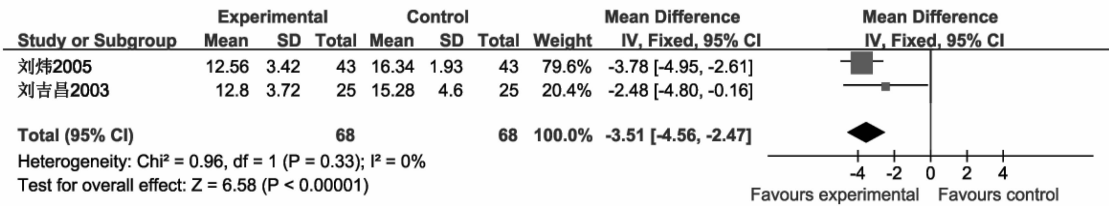


图 4 SDSVD 评分比较森林图

有记录随机方案,因此存在随机方法有误或者不严谨的可能,从而导致选择性偏倚;②大多文献没有实施盲法或交代不清,故很难避免实施性偏移;③缺乏多中心、大样本的随机临床试验,样本含量小,每组最多为 80 例;④所有研究均未进行样本数估算;⑤均无长期随访报告,对于远期疗效、不良反应等指标未能统计;⑥未能取得灰色文献,存在发表性偏倚。

3.2 化痰祛瘀法的有效性 现有的研究结果经 Meta 分析初步表明,化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍在 MMSE,HDS,SDSVD 评分方面优于对照组 ($P<0.05$),能显著改善患者症状,提高生活质量。而在 BBS 评分时,差异无统计学意义,异质性存在原因:可能与纳入研究的个数较少(只有 2 项研究),使结果的偶然性增大有关;另外,纳入研究的方法学质量不高也是产生异质性的可能原因。

3.3 存在问题及展望 就纳入试验而言,对患者中医临床症状改善的关注较少,虽然有临床疗效的统计,但是各研究选取的标准不统一且未作具体说明。仅有 2 个试验^[6,10]使用了血管性痴呆中医辨证量表评分 SDSVD,可见临床评价研究中缺少体现中医辨证论治思维,缺少体现以症状表现的软指标为主要证据的中医诊疗过程^[15]。故在今后的临床研究中逐步建立和完善具中医特色的中医证候辨证量表对于合理评价临床疗效具有重要意义。另外,所有试验均未报道治疗前后患者生存质量、治疗后随访情况及病死率,因此无法判断化痰祛瘀法的长期疗效及对患者的生存质量、病死率的影响。

综上所述,就当前所能获得的临床证据表明,化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍有较好疗效且安全性高。但鉴于纳入的研究质量较低,国内研究没有评价认知功能的统一指标及存在主观评价差异等因素都能造成分析结果产生偏倚。要想得出更为明确的结论,应该推动开展更多的设计合理、执行严格、多中心大样本且随访时间足够的具有中医特色的随机双盲对照试验。

[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 Clinical Trials,1996,17: 1.

[2] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. 北京中医药大学学报,2000, 23(9):16.

[3] 吴晓升,郑瑞璋. 心脑宁颗粒治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 河北中医,2001,23(6):415.

[4] 张崇泉,金幼兰,赵李剑. 健脑通络胶囊治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2001,8 (4):51.

[5] 张永全,陆晖,刘泰. 复脑灵口服液对痰瘀型血管性痴呆智能及超氧化歧化酶的影响[J]. 广西中医药, 2001,24(4):5.

[6] 张文学. 祛痰化瘀、益脑开窍法治疗血管性痴呆 66 例[J]. 中医杂志,2002,43(1):48.

[7] 刘炜,陈作友. 补阳还五胶囊治疗老年血管性痴呆的临床研究[J]. 中华中西医杂志,2005,3(2):18.

[8] 周建英,刘涛,孙长英. 益气复智颗粒治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2005,39 (3):11.

[9] 杨传印,李富旺. 通窍活血汤治疗血管性痴呆 80 例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11 (10):790.

[10] 冯红岩. 增智通窍汤治疗血管性痴呆 76 例[J]. 河南中医,2006,26(9):37.

[11] 刘吉昌. 聪灵汤治疗痰瘀证型血管性痴呆的临床研究[D]. 福州:福建中医学院,2006.

[12] 庄慧魁,迟永利,高志芳. 化浊清脑合剂治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 山东中医药大学学报,2007,31 (1):28.

[13] 周海哲,袁普卫,李军. 脑泰通颗粒治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(2):176.

[14] 刘立霞. 通窍活血汤合补阳还五汤治疗血管性痴呆 36 例临床研究[J]. 中医中药,2008,7(2):122.

[15] 杜庆娟. 益脑增智胶囊治疗血管性痴呆的临床研究[D]. 吉林:吉林大学,2007.

[16] 程龙. 中药新药临床疗效评价量表的若干思考[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(8):958.

[责任编辑 何伟]