

丹红注射液联合奥拉西坦治疗老年脑梗死疗效和安全性的 Meta 分析

朱翠平¹, 王露露², 尹小巧¹, 杨金敏¹

1. 南京市浦口区中心医院药剂科, 江苏 南京 210032;

2. 南京大学医学院附属口腔医院药剂科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 系统评价丹红注射液联合奥拉西坦治疗老年脑梗死疗效及安全性, 为临床治疗提供循证参考。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库, 纳入有关丹红注射液联合奥拉西坦(治疗组)与单用丹红注射液(对照组)比较治疗老年脑梗死的随机对照试验(RCT)。根据 Jadad 评分量表评价纳入研究的质量, 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 个老年脑梗死 RCT。Meta 分析结果显示: 治疗组患者治愈率[RR = 1.39, 95% CI(1.20, 1.61), $P < 0.01$]、有效率[RR = 1.20, 95% CI(1.14, 1.26), $P < 0.01$]均高于对照组, 差异有统计学意义; 不良反应(静脉滴注部位发红、头晕)发生率比较两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 丹红注射液联合奥拉西坦治疗老年脑梗死的疗效优于单用丹红注射液。

关键词: 丹红注射液; 奥拉西坦; 老年脑梗死; Meta 分析; 治疗率; 有效率; 不良反应; 安全性

中图分类号: R 743.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1507-05

脑梗死又称缺血性脑卒中, 由于各种原因导致的脑部血液供应障碍、缺血、缺氧等, 引起局限性脑组织缺血性坏死或脑软化病症, 临床常见类型有脑血栓形成、脑栓塞和腔隙性梗死等。偏身麻木、偏瘫和语言障碍等局限性神经功能缺损症状为其临床表现。脑梗死严重威胁着患者的生命安全^[1]。老年人高发, 具有致残、致死率高的特点^[2]。

丹红注射液是一种中药注射剂, 具有活血化瘀、通脉舒络的功能。奥拉西坦是吡拉西坦的类似物, 新型促智药物, 改善老年痴呆、记忆障碍患者的记忆与学习功能。本研究通过 Meta 分析的方法对丹红注射液联合奥拉西坦治疗老年脑梗死的疗效与安全性进行评价, 为临床医师治疗老年脑梗死药物选择提供循证依据与参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“丹红(Danhong injection)”、“奥拉西坦(oxiracetam)”“老年脑梗死(senile cerebral infarction)”为中英文主题词或关键词检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文

献数据库以及 Cochrane Library、PubMed、Web of Science。由两名评价员独立检索, 检索年限为从建库至 2016 年 4 月。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 所有患者均符合全国第九届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[3]; (2) 经头颅 CT 或 MRI 证实脑梗死, 发病时间 6 ~ 96 h, 年龄 > 60 岁; (3) 均表现出不同程度的头痛、耳鸣、眩晕、吞咽困难、恶心、呕吐、半身不遂等临床症状。

1.2.2 排除标准 昏迷或癫痫病发作、合并脑出血或蛛网膜下腔出血、合并严重心肝肾疾病或全身严重并发症、对药物过敏的患者。

1.2.3 结局指标 (1) 临床有效率; (2) 临床治愈率; (3) 治疗过程中的不良反应发生率。

1.3 文献筛选和方法学评价 由两名评价者根据纳入标准和排除标准对文献进行筛选, 提取试验相关数据。双方核对数据, 若有分歧, 可双方讨论或请第三位评价者商讨解决。采用 Jadad 量表^[4]评分标准对文献的质量进行评价。包括: (1) 随机方法; (2) 盲法的实施; (3) 分配隐藏; (4) 基线一致性; (5) 有无退出与失访及是否采用意向治疗分析。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.3 统计软件进行数据分析。计量资料采用加权均数差(MD)及其 95% 可信区间(CI)表示, 计数资料采用相对危险度(RR)及其 95% CI 表示。当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 说明

各研究间无统计学异质性,可以采用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ 说明各研究存在统计学异质性,分析原因,找出来源,采用随机效应模型。以倒漏斗图对研究进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 纳入研究检索结果 根据纳入和排除标准检索出 76 篇 RCT,全部为中文文献,没有找到相关英文文献。通过阅读文题、摘要和全文排除 68 篇,最终获得 8 篇 RCT^[5-12]。见图 1。

2.2 纳入研究基本信息和质量评价 纳入的 8 个 RCT^[5-12] 均提及“随机”,只有一个 RCT^[6] 描述采用了数字分配法;8 篇 RCT 均未描述双盲和分配隐藏的具体方案。结果详见表 1、表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 治愈率 共纳入 8 个 RCT^[5-12],异质性分析为 $P = 0.61$, $I^2 = 0\%$,各研究结果间无异质性,可以采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果: $RR = 1.39$, $95\% CI (1.20, 1.61)$, $P < 0.01$,提示治疗组优于对照组,有统计学差异。见图 2。

2.3.2 有效率 8 篇文献^[5-12],异质性检验结果 $P = 0.36$, $I^2 = 9\%$,无统计学异质性,可采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果: $RR = 1.20$, $95\% CI (1.14, 1.26)$, $P < 0.01$,说明治疗组有效率高于对照组,有统计学差异。见图 3。

2.3.3 不良反应 8 篇文献中有 4 篇报道了治疗过程中不良反应的发生情况^[5-6,9,12]。两组不良反应各研究间没有异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果静脉滴注部位发红 [$RR = 2.02$, $95\% CI$

$(0.57, 7.20)$, $P = 0.28$] 和头晕 [$RR = 1.77$, $95\% CI (0.49, 6.47)$, $P = 0.39$],两组比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见图 4。

2.4 发表偏倚检测 根据两组有效率、治愈率进行发表偏倚检测,结果倒漏斗图显示稍不对称,提示可能存在发表偏倚,可能与文献数量相对不多、治疗疗程不一致等因素有关。见图 5、图 6。

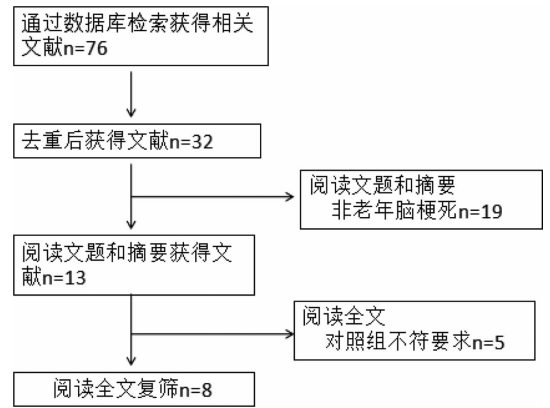


图 1 文献筛选流程和结果

表 1 纳入研究的质量评价

纳入研究	分配隐藏	随机方法	盲法	基线一致性	退出/失访	Jadad 评分
邹荣成 2013 ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
田丰 2015 ^[6]	不清楚	数字分配法	不清楚	好	未描述	4
徐淑敏 2014 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
李明 2014 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
李世学 2014 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
郭翠萍 2016 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
田琴 2016 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
徐采保 2016 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3

表 2 纳入研究的基本信息

纳入研究	组别	男/女(例)	干预措施	疗程(d)	结局指标
邹荣成 2013 ^[5]	治疗组	31/19	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	10	①②③
	对照组	29/21	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
田丰 2015 ^[6]	治疗组	28/23	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	10	①②③
	对照组	27/24	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
徐淑敏 2014 ^[7]	治疗组	36/14	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	10	①②
	对照组	28/20	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
李明 2014 ^[8]	治疗组	11/10	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	14	①②
	对照组	12/9	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
李世学 2014 ^[9]	治疗组	99/60	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	14	①②③
	对照组	93/66	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
郭翠萍 2016 ^[10]	治疗组	50/30	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	10	①②
	对照组	50/30	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
田琴 2016 ^[11]	治疗组	20/18	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	10	①②
	对照组	21/17	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		
徐采保 2016 ^[12]	治疗组	20/18	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d) + 奥拉西坦 (4.0 g/d)	10	①②③
	对照组	21/17	基础治疗 + 丹红注射液 (30 ml/d)		

注:①为临床有效率;②为临床治愈率;③为治疗过程中不良反应发生率。

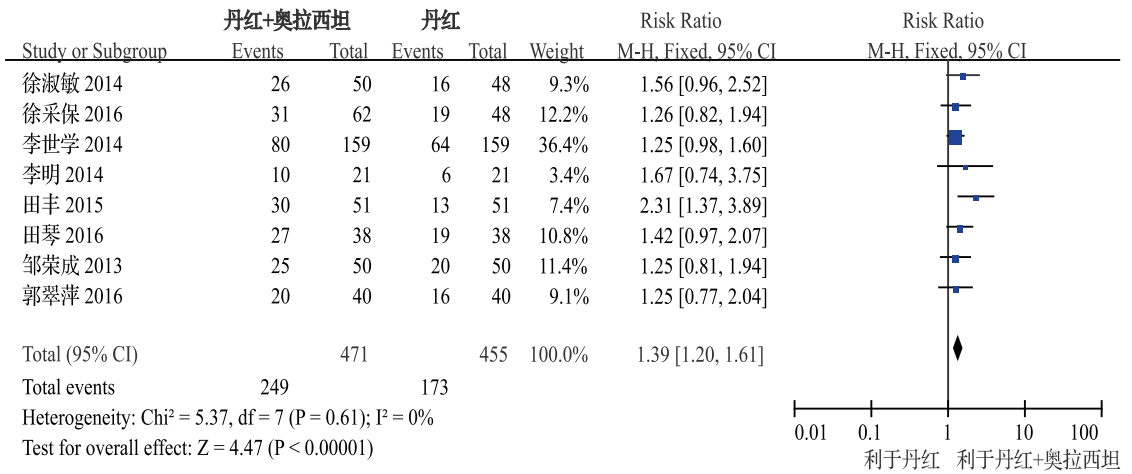


图 2 两组患者治愈率比较的 Meta 分析森林图

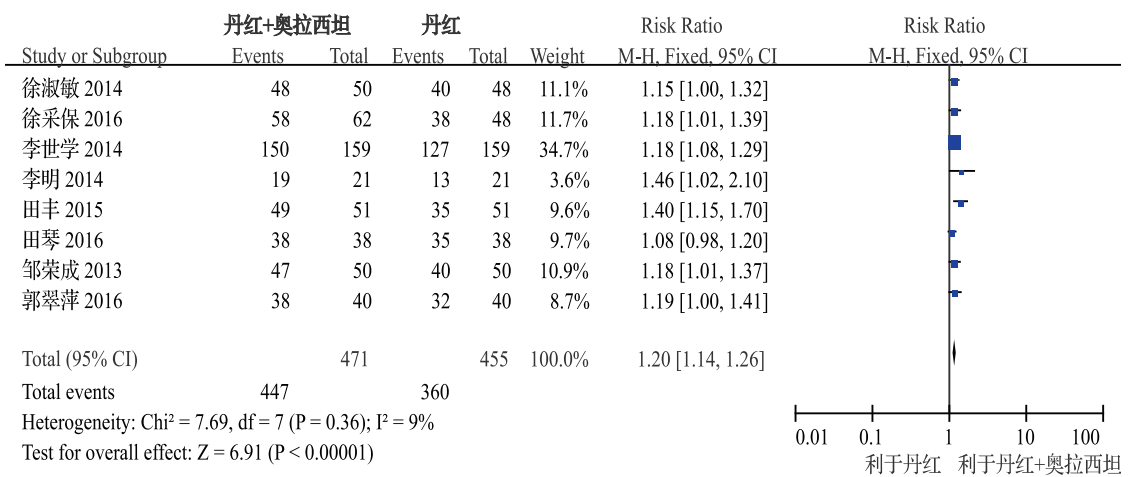


图 3 两组患者有效率比较的 Meta 分析森林图

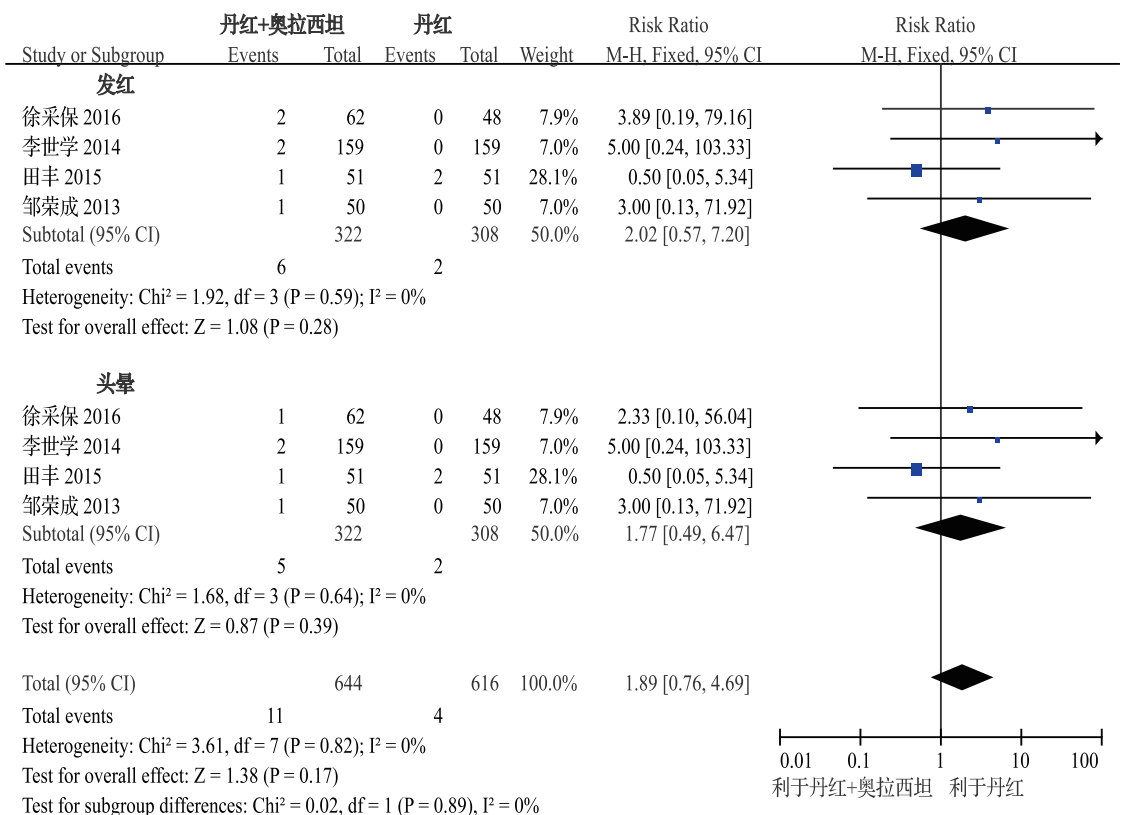


图 4 两组不良反应发生率的 Meta 分析森林图

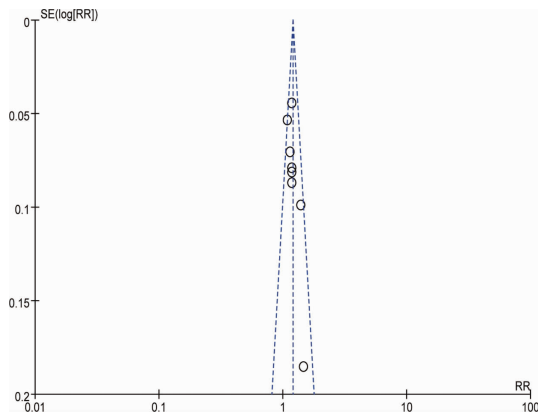


图5 两组患者有效率的倒漏斗图

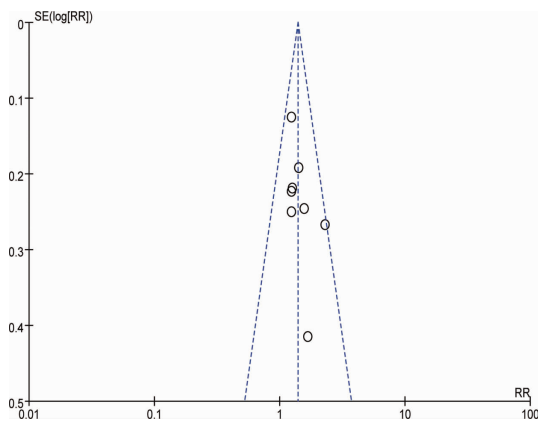


图6 两组患者治愈率的倒漏斗图

3 讨论

脑梗死的发生是由于血管狭窄或闭塞,导致脑局部血液循环障碍,从而造成脑组织的缺血、缺氧,局部软化和坏死的一种脑血管疾病^[13-14]。高血压、冠心病、动脉粥样硬化、风湿性心脏病以及糖尿病等常常是脑梗死发病的致病因素,部分患者的不良嗜好如饮酒、吸烟等也直接影响脑梗死的发生^[15]。其发病机制主要包括脑血管病变、血液流变学异常以及血流动力学异常等。缺血缺氧后再灌注导致的脑损伤,自由基起着关键作用,脑缺血及再灌注损伤后形成大量自由基的毒性导致细胞膜受损,继而导致神经元死亡及脑水肿^[16]。研究表明,缺血半暗带仍存在侧支循环,尚有可存活神经元,因此改善侧支循环血液供应、缺血组织代谢、神经缺损程度,神经细胞仍可存活并恢复功能^[17]。

丹红注射液是从丹参和红花中提取有效成分制成,可抑制血小板的聚集,作用机制较抗血小板西药具有多组分、多靶点的特点^[18]。药理试验研究证明,丹红注射液减少血小板聚集与抑制血小板膜糖蛋白 CD41 及 CD62P 的表达有关^[19];其还可减轻炎症反应,通过减少细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 的表达

实现^[20-21];同时丹红注射液还可以改善血流动力学,通过延长凝血酶原时间 (PT)^[22]等作用,改善脑血流灌注。近年来被广泛用于治疗血管闭塞导致的心、脑血管疾病。

奥拉西坦可透过血-脑脊液屏障,主要分布在中隔区,其次为海马、脑皮质。其可促进乙酰胆碱的合成与释放,提高记忆能力^[23];同时奥拉西坦可提高脑中 ATP/ADP 比值,增加大脑中蛋白质和核酸的合成,提高对氧的耐受性^[24];奥拉西坦可提高大脑皮质中联络纤维突触的可塑性,重组未受损组织,促进神经细胞功能恢复,提高患者生活质量等^[25]。丹红联合奥拉西坦可以改善脑血流灌注、促进受损神经功能重建,利于脑梗死患者恢复。

本次研究共纳入 8 个 RCT,其中均未描述双盲的方法和分配隐藏的具体方案,样本量相对较小,文献的质量不高。因此,尚需开展大样本的随机双盲对照研究,进一步证实本研究的结果。综上所述,本研究发现丹红注射液联合奥拉西坦治疗老年脑梗死能提高疗效,显著提高治愈率。

参考文献

- [1] 吴国娣,马效东. 依达拉奉联合丹红注射液治疗脑梗死的临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(19):185.
- [2] 王维治. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:734-752.
- [3] 刘丽红,李晓东,于蓓,等. 奥拉西坦联合依达拉奉对急性脑梗死的疗效评价[J]. 现代生物医学进展,2012,12(33):6518-6520,6583.
- [4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [5] 邹荣成. 奥拉西坦联合丹红治疗老年脑梗塞临床疗效观察[J]. 承德医学院学报, 2013, 30(5): 383-385.
- [6] 田丰. 奥拉西坦联合丹红治疗老年脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(6C): 120-121.
- [7] 徐淑敏. 老年脑梗死采用奥拉西坦联合丹红治疗的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(27): 133-134.
- [8] 李明. 奥拉西坦联合丹红治疗老年脑梗塞 42 例临床分析[J]. 医学信息, 2014, 27(35): 431-432.
- [9] 李世学,张芳,孙艳霞. 奥拉西坦联合丹红治疗老年脑梗塞 318 例临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版, 2014, 14(13): 146, 148.
- [10] 郭翠萍. 奥拉西坦联合丹红治疗老年脑梗死患者的临床疗效观察[J]. 中国民康医学, 2016, 28(1): 44-45.
- [11] 田琴,田文芳,李延年. 丹红注射液联合奥拉西坦治疗脑梗塞的疗效分析[J]. 西部医学, 2016, 28(2): 234-237.
- [12] 徐采保,翟进城,李莲,等. 两种用药方案对老年急性脑梗死的治疗效果观察[J]. 江西医药, 2016, 51(1): 42-44.
- [13] 王辉,韩玉明,张笑雨,等. 奥拉西坦联合红花注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(3): 494-495.

- [14] 姚艳粉. 急性脑梗死静脉溶栓治疗效果分析[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(4): 636-637.
- [15] 刘金铭. 丹红注射液治疗急性脑梗死 60 例疗效分析及其对血流变学的影响[J]. 吉林医学, 2010, 31(8): 1044-1045.
- [16] Uno M, Kitazato KT, Suzue A, et al. Inhibition of brain damage by edaravone, a free radical scavenger, can be monitored by plasma biomarkers that detect oxidative and astrocyte damage in patients with acute cerebral infarction[J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(8): 1109-1116.
- [17] Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, et al. Beyond neurological disease: new targets for edaravone (Review)[J]. Int J Mol Med, 2011, 28(6): 899-906.
- [18] 龙彩云, 袁锋. 丹红注射液治疗脑梗死的临床疗效观察[J]. 中南药学, 2008, 6(6): 758-760.
- [19] 邓芬, 胡长林, 谢运兰. 步长倍通丹红注射液对血小板膜糖蛋白的影响[J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 725.
- [20] 王健, 梁卓, 霍煜, 等. 丹红注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤后血清黏附分子 1 及炎症因子影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 782-784.
- [21] 江承平, 吴碧华, 刘福, 等. 丹红注射液对急性脑梗死患者血浆 TNF- α 、IL-6 的影响及临床疗效观察[J]. 中国药房, 2008, 19(24): 1900-1902.
- [22] 江玉清. 丹红注射液对冠心病患者血小板活化及凝血功能的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(14): 68, 70.
- [23] 梁军, 马丽亚. 奥拉西坦治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2015, 8(2C): 37-38.
- [24] 邵小鹏, 胡玲玲, 桂树华. 奥拉西坦联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 江苏医药, 2011, 37(21): 2577-2578.
- [25] 郁洁, 丁新生, 叶民, 等. 脉血康胶囊联合奥拉西坦治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(7): 812-814.

收稿日期: 2017-05-20 修回日期: 2017-06-14 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

尿道精囊镜治疗射精管梗阻的应用

胡月鹏, 杨青松, 李辰, 孙青凤, 陶春杰

沧州市人民医院泌尿男科, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 研究尿道精囊镜对射精管梗阻的应用及疗效。**方法** 选取 2013 年 9 月至 2014 年 2 月射精管梗阻患者 60 例为研究对象, 根据治疗方法不同, 将患者分为三组, 分别是精囊镜组、保守组和手术组, 每组各 20 例。比较三组术后治疗效果、并发症情况(血清、尿频尿急、疼痛)、生育率和治疗满意率。**结果** 三组患者的血精、尿频尿急、疼痛发生率及治愈率比较均有统计学差异(P 均 < 0.05), 精囊镜组血精、尿频尿急发生率和治愈率优于保守组, 血精和疼痛发生率优于手术组(P 均 < 0.017)。精囊镜组出院 3 个月、1 年血精发生率明显低于保守组(P 均 < 0.017)。精囊镜组的治疗满意率高于保守组和手术组, 3 年累计生育率高于保守组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.017)。**结论** 综上所述, 尿道精囊镜治疗射精管梗阻疗效佳, 不良反应少。

关键词: 尿道精囊镜; 射精管梗阻; 血精, 复发性; 满意率

中图分类号: R 697 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1511-03

近些年来随着男性生活压力的不断增加和环境污染的日益加剧, 男性健康问题日益突出。不育症患者越来越多, 精液是男性生殖的必要条件, 精子的质量和数量直接关系到后代的产生和健康, 其中血精和射精管梗阻的发病率日益增加^[1-2]。输精管堵塞最主要的临床表现是男性精液中没有精子, 是男性不育中较常见的一种无精子症的病因。致病原因包括泌尿生殖系统感染、机械损伤和挤压、肿瘤以及先天畸形等^[3-4]。随着医疗技术的不断发展, 尿道精囊镜应运而生, 精囊镜可通过射精管进入精囊, 循正常的精

道解剖途径逆行依次检查精囊和射精管, 发现病变可同时腔镜下处理。本研究针对尿道精囊镜在复发性血精和射精管梗阻方面的应用展开研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2013 年 9 月至 2014 年 2 月来我院治疗的射精管梗阻患者 60 例。所有患者均经过尿液、泌尿系 B 超、精液常规、盆腔 MRI 等检查, MRI 检查以精囊内腺管直径 > 5 mm 为判断射精管扩张标准。患者睾丸、附睾大小基本正常, 睾丸活检证实有精子存在。

1.2 入组和排除标准 入组标准: (1) 术前行血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA) 检查、