

益气活血疗法对颈动脉粥样硬化斑块 临床疗效的 Meta 分析[※]

● 宋书婷¹ 韩 辉^{2▲} 郑明翠¹ 马士才¹ 奚亚明¹ 王艳昕² 杨文明²

摘 要 目的:系统评价益气活血法对颈动脉粥样硬化斑块的临床治疗效果。方法:选择 2014 年至 2018 年国内外发表的关于益气活血法干预颈动脉粥样硬化斑块的随机对照临床试验,运用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 10 个 RCT,干预措施治疗组为具有益气活血功效的相关汤药,对照组均为常规西药治疗。Meta 分析结果显示:与常规西药对照组相比,益气活血干预组治疗总有效率比数比(OR)合并值达 3.47,95% CI[1.91,6.31];在改善颈动脉内中膜厚度的方面,益气活血干预组较对照组效果更显著,其差异有统计学意义[MD = -0.07,95% CI(-0.09, -0.05),P < 0.00001];对于颈动脉硬化斑块积分,益气活血干预组也较对照组降低明显(P < 0.0001)。结论:益气活血法在促进斑块的稳定及消退方面或者是延缓动脉粥样硬化进展方面具有颇为重要的作用。

关键词 颈动脉粥样硬化斑块;益气活血法;随机对照试验;有效率;IMT;斑块积分;Meta 分析

动脉粥样硬化是一种危害性较大且临床上较为常见的老年病,病变常累及大中肌性动脉,其中颈动脉又因其管腔血流较为缓慢易使湍流产生,且常常会受到血流剪切力的作用而损伤血管内膜,最终导致脂质沉积,粥样硬化斑块形成更为多见。诸多专家学者^[1]认为,气虚血瘀是易损斑块的重要病机,因此在动脉硬化斑块的治疗上,益气活血法是其治疗大法。且目前众多研究结果^[2]表明:益气活血法不仅可以通过抗血小板聚集、抗脂质过氧化损伤、调节血脂紊乱,还可以通过改善血流变、保护血管内皮细胞、抑制与延缓心肌细胞凋亡、降低炎症反应等多种渠道来缓解冠状动脉痉挛、抗动脉粥样硬化形成、保

护心肌缺血等作用,来预防和延缓心脑血管疾病的发生发展及预后。

近些年,关于益气活血法治疗颈动脉粥样硬化斑块的相关研究络绎不绝,并都取得了非常好的成效。本研究旨在整合分析这些临床随机对照试验,运用 Meta 分析的方法系统评价其对颈动脉粥样硬化斑块的影响,为其广泛应用于临床提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 参考 Cochrane 协作网/国际循证医学中心工作手册标准,手工和计算机相结合的方法检索 2014 年 1 月至 2018 年 1 月 Cochrane Library、Embase、Pubmed、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库(WanFang Data)等以颈动脉粥样硬化斑块、益气活血法、随机对照试验、有效率、IMT、斑块积分、Meta 分析,英文检索词为 carotid atherosclerotic plaqu. qi invigorating and activating blood method. randomized controlled trial. efficiency. IMT. plaque score. Meta analysis 等为关键词的文献,查阅并进行统计分析。

※基金项目 国家自然科学基金(No. 81473534);安徽省科技攻关项目(No. 160a0802070);安徽省高校学科(专业)拔尖人才资助项目(No. gxbjZD22);安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目(No. gxyqZD2016137)

▲通讯作者 韩辉,男,医学博士,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治神经系统疾病。E-mail:46467654@qq.com

• 作者单位 1.安徽中医药大学研究生院(安徽 合肥 230038);2.安徽中医药大学第一附属医院神经内科(安徽 合肥 230031)

如图 1 所示。

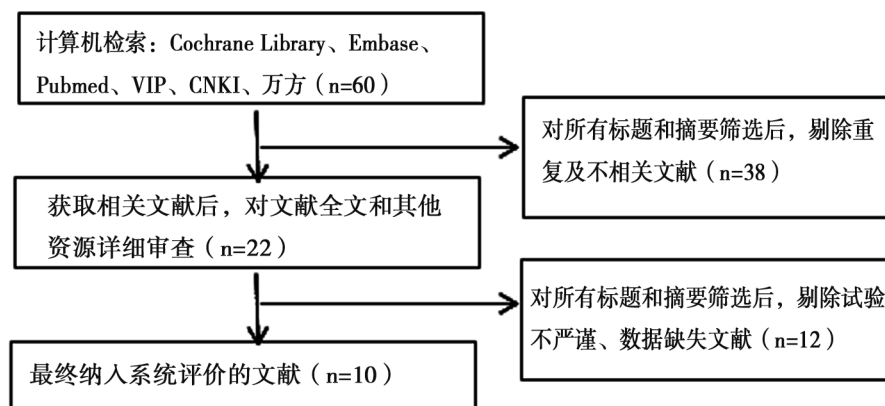


图 1 文献检查经入流程图

1.2 文献纳入标准

1.2.1 试验设计 所纳入的研究文献中各组试验的病人需有良好的均衡性,组间各项指标在治疗前的比较无统计学意义,且试验过程中无论是否使用了盲法,均应为随机对照试验(RCT)。

1.2.2 纳入对象 文献中所涉及的纳入对象的性别、年龄、种族及病程不限。

1.2.3 试验干预措施 以下任意之一:①治疗组为益气活血相关疗法(剂型不限),对照组为常规西药治疗;②治疗组在对照组常规治疗的基础上加上益气活血相关疗法(剂型不限),两组其他干预措施一致;③治疗组在对照组常规治疗+其他治疗的基础上加上益气活血相关疗法(剂型不限),其他治疗需排除具有益气活血法功效的相关疗法(剂型不限),各组所用的其他干预措施保持一致。

1.2.4 结局指标 有效率、颈动脉内中膜厚度(IMT)、斑块积分。

1.3 文献排除标准 ①动物实验;②以益气活血方作为对照组用药的文献;③非随机对照试验;④治疗组和对照组除益气活血法以外的干预措施不同;⑤文献中无排除标准或排除标准不明确者;⑥文献中所涉及的结局指标非以上结局指标;⑦数据库重复文献;⑧不符合纳入标准的文献。

1.4 纳入文献的筛选及质量评价 由两名研究者按照纳入标准、排除标准交叉独立地对文献进行筛选、全文浏览,用事先设计好的表格提取资料,包括作者的基本情况、文章的题目、出处,文章中所涉及的研究对象、方法、试验设计、干预措施、结局测量与评价、统计分析、复发情况、不良反应情况报告、结论推导等资

料,排除不符合条件的文献。如果两名研究者出现分歧不能确定是否纳入时再交由另外一个研究者决定其是否纳入。对纳入研究的方法学质量评价方法用Cochrane系统评价手册中推荐的质量评价表,采用牛津评分系统法(Jadad评分)。

1.5 统计学分析 运用统计软件 RevMan5.3 进行 Meta 分析,合并效应量通过森林图(forestplot)来表示。有效率为二分类变量用 OR 描述,IMT 和斑块积分为连续型变量选取 MD 值,各效应量以 95% 可信区间表示。最终,森林图所显示的检验结果通过合并统计量 95% 可信区间来判断,或者通过 P 值和 Z 值来判断,两种判断结果一致。关于异质性检验,如果纳入研究的检验结果 $P < 0.05$ 时,则需采用随机效应模型,相反,如果纳入研究的检验结果 $P > 0.05$ 时,则说明纳入的研究不存在异质性,继而采用固定效应模型。此外,敏感性分析可以检测出 Meta 分析的结果是否具有稳定性,漏斗图的对称程度可以用来判断在分析的过程中是否发生了发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本情况 经逐层筛选后,最终纳入符合标准的文献有 10 篇,所有文献均描述了随访及失访、退出的情况,研究均未提及分配隐藏及盲法原则;选择性报告研究结果和其他偏倚方面描述不详。牛津评分系统法,10 篇文献 Jadad 评分均 ≤ 3 分,文献质量研究水平偏于中等水平。其基本特征与方法学质量评价结果分别见表 1、表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	N(T/C)	干预措施		随访时间	结局指标
		T	C		
张怡 2015	60/60	阿托伐他汀	阿托伐他汀 + 益气活血散	6 个月	②③
王筠 2017	30/31	基础治疗	基础治疗 + 益气活血中药	6 个月	①②③
侯维维 2015	32/31	阿司匹林 + 辛伐他汀	阿司匹林 + 辛伐他汀 + 益气活血中药	6 个月	①②③
任胜洪 2017	48/48	阿司匹林 + 阿托伐他汀	阿司匹林 + 阿托伐他汀 + 益气活血中药	1 个月	①②③
胡瑞 2015	35/35	阿托伐他汀	益气活血散	8 周	②③
王筠 2016	32/31	基础治疗	自拟益气活血散	6 个月	①②
王新东 2017	26/26	阿托伐他汀	芪归二参颗粒	24 周	②③
史俊玲 2016	38/40	阿司匹林 + 阿托伐他汀	阿司匹林 + 阿托伐他汀 + 益气化瘀胶囊	16 周	①②
冀绪 2014	48/56	阿托伐他汀	阿托伐他汀 + 加味五虫散胶囊	6 个月	②③
陈文平 2014	43/43	尼莫地平	尼莫地平 + 补阳还五汤	1 个月	①②

注: T: 对照组; C: 治疗组; ①: 有效率; ②: MT 变化; ③: 斑块积分。

表 2 方法学质量评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐匿	盲法		结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
			对研究者和受试者	对结局评价者			
张怡 2015	数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
王筠 2017	数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
侯维维 2015	平行对照	不清楚	不清楚	不清楚	两组各中止两人	否	不清楚
任胜洪 2017	数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
胡瑞 2015	数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
王筠 2016	平行对照	不清楚	不清楚	不清楚	两组各中止两人	否	不清楚
王新东 2017	数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
史俊玲 2016	仅提及	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
冀绪 2014	仅提及	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚
陈文平 2014	仅提及	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	否	不清楚

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 痊愈、显效和有效判定为有效, 无效、恶化和死亡判定为无效。最终纳入 5 个 RCT^[2-4,8,10]。对该 5 篇文献的报告提取的数据作 Meta 分析, 异质性检验结果显示: $P = 0.97, I^2 = 0\%$,

因为 $P > 0.05$, 说明纳入的研究不存在异质性, 继而采用固定效应模型, 结果: $Z = 4.09, P < 0.0001$, 组间差异具有统计学意义。另, 该研究的 OR 总体 95% CI [1.91, 6.31], 表明该研究治疗组益气活血法的有效率高于对照组的有效率。见图 1。

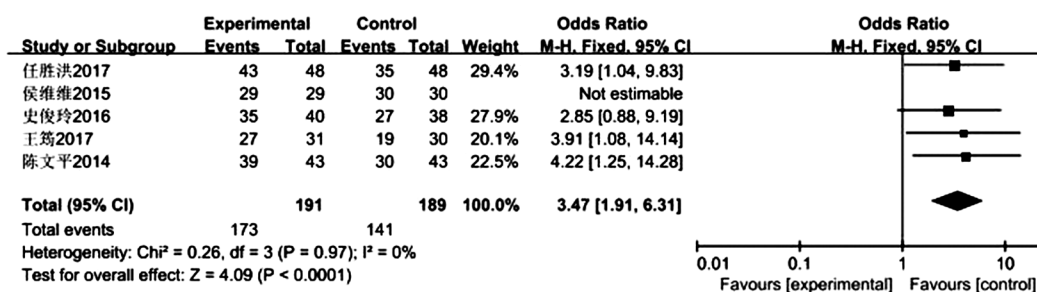


图2 治疗组和对照组治疗颈动脉粥样硬化总有效率的森林图

2.2.2 内中膜厚度(IMT) 共纳入 10 个 RCT^[1-10]。治疗前各研究异质性很小($P = 0.44$, $I^2 = 0\%$), 治疗组和对照组的 IMT 情况大致相同, $SMD: 0.01 [-0.03, 0.02]$, $Z = 0.45$, $P = 0.65 > 0.05$, 其组间差异无统计学意义, 森林图见图 2。而经过治疗后, 各研究结果的异质性较大($P < 0.00001$, $I^2 = 96\%$), 因 $P <$

0.05, 故采用随机效应模型, 合并效应分析结果显示: $Z = 7.24$, $P < 0.00001$, 表明 10 组 RCT 的 IMT 研究效应的组间差异有统计学意义。SMD 总体 95% $CI [-0.09, -0.05]$, 表明治疗组在改善患者 IMT 方面更甚一筹。森林图见图 3。

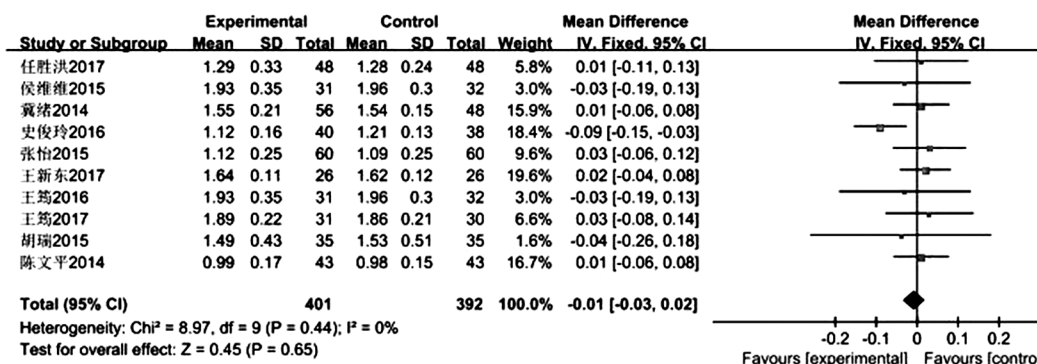


图3 治疗前颈动脉粥样硬化内中膜厚度(IMT) Meta 分析森林图

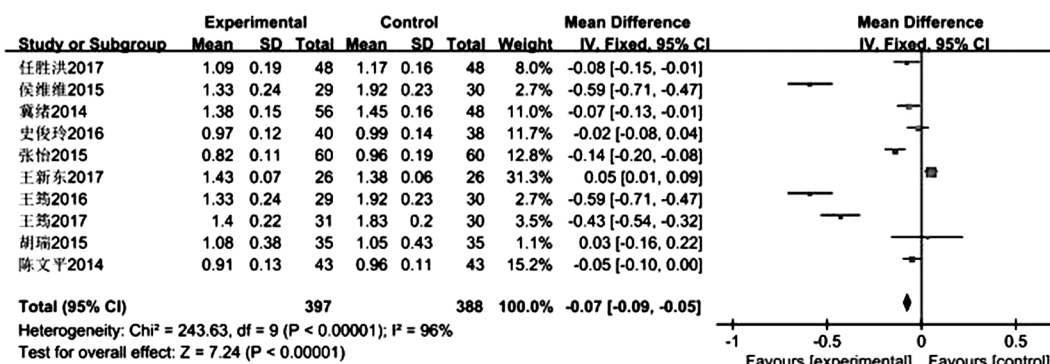


图4 治疗后颈动脉粥样硬化内中膜厚度(IMT) Meta 分析森林图

2.2.3 斑块积分 初始共纳入 8 个 RCT^[1-7,9]。因第 6 篇文献只有治疗前斑块积分情况, 而没有治疗后斑块积分情况, 缺乏前后对照, 故排除第 6 篇文献, 最终纳入 7 个 RCT。治疗前各研究异质性很小($P = 0.46$, $I^2 = 0\%$), 治疗前治疗组和对照组的斑块积分情况基本一致($SMD: 0.05 [-0.19, 0.08]$), $Z = 0.73$, $P = 0.46 > 0.05$, 其组间差异无统计学意义, 见图 4。治疗后两组斑块积分做 Meta 分析, 判断益气活血法对

颈动脉硬化斑块的改善情况。治疗后 $P < 0.0001$, $I^2 = 74\%$, 说明治疗前后各研究结果的异质性很大, 故采用随机效应模型, 合并效应分析结果显示: $Z = 8.02$, $P < 0.00001$, 从而得出结论: 7 组 IMT 研究效应的组间差异有统计学意义。SMD 总体 95% $CI [-0.61, -0.37]$, 试验组在改善患者斑块积分方面更甚一筹, 见图 5。

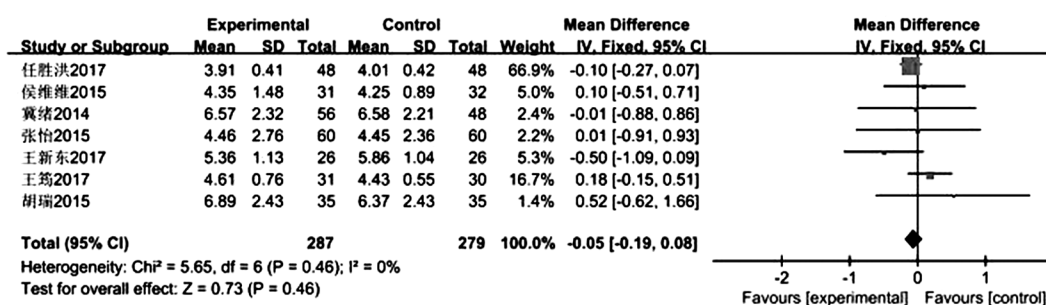


图 5 治疗前颈动脉粥样硬化斑块积分 Meta 分析森林图

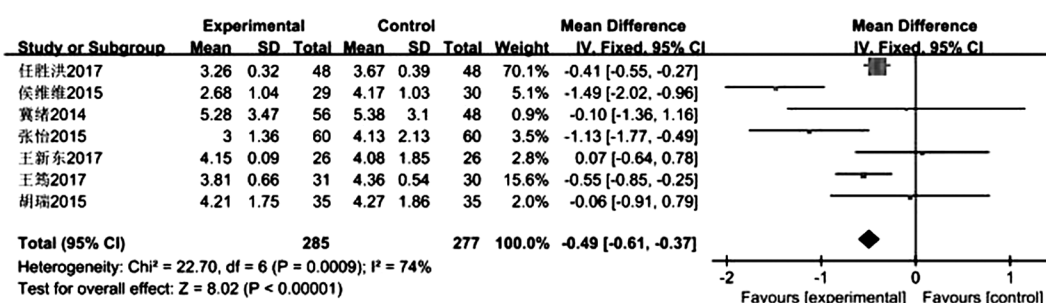


图 6 治疗后颈动脉粥样硬化斑块积分 Meta 分析森林图

2.3 敏感性 IMT 和斑块积分的 Meta 分析异质性较大,排除一些可能会影响研究结果的研究,重复进行 Meta 分析。结果重新分析后的合并效应量与之前的合并效应量大致相同,表明该 Meta 分析的结果是相对比较稳定的。

2.4 发表偏倚 因有效率的 Meta 分析中,纳入研究

的数目较少,故不采用漏斗图分析其发表性偏倚。IMT 和斑块积分的 Meta 分析其漏斗图呈现出明显的不对称,因此我们可以认为可能存在很大的发表偏倚,其结果如图 6、7 所示,会出现这种情况可能与 Meta 分析所纳入的方法学质量太低、研究样本量小、未纳入未发表的研究、阳性结果易于发表等有关。

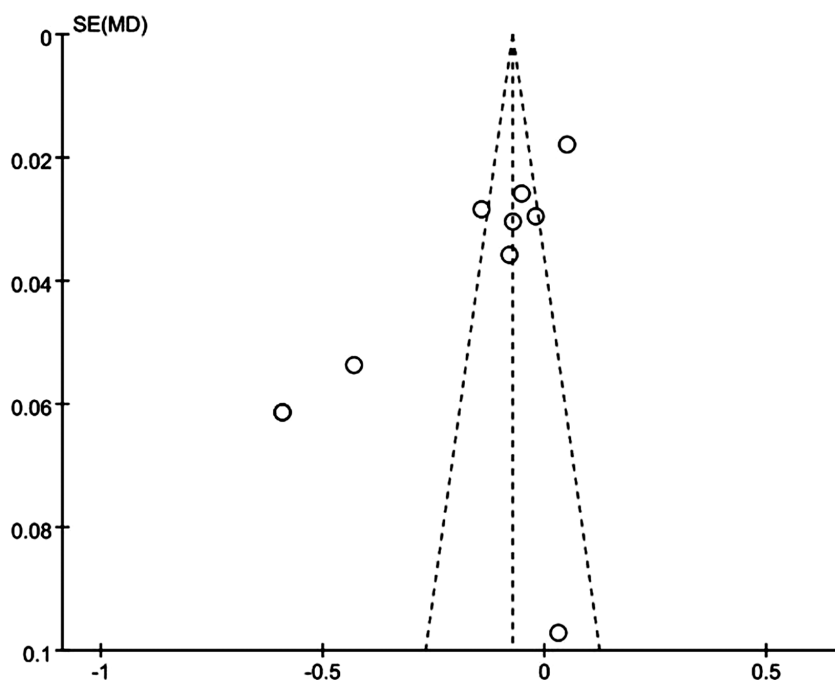


图 6 治疗后颈动脉粥样硬化斑块积分 Meta 分析森林图

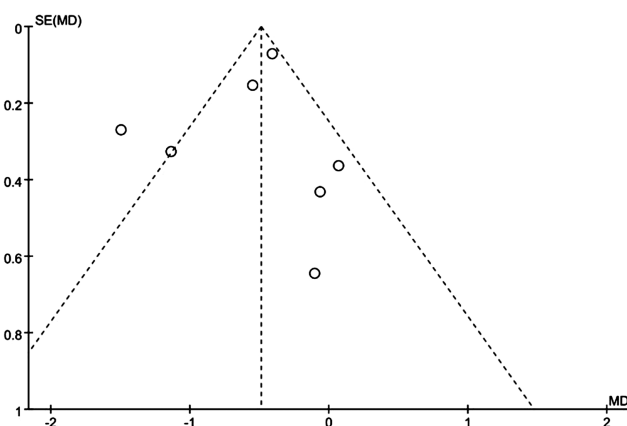


图6 治疗后颈动脉粥样硬化斑块积分 Meta 分析森林图

3 讨论

在缺血性脑卒中,颈动脉粥样硬化形成率及发生率分别高达 69.44% 和 84.72%,故在促进斑块的稳定及消退方面或者是延缓动脉粥样硬化进展方面采取积极的干预措施,对防治缺血性脑卒中中具有极为重要的意义。目前西医治疗多以他汀类调脂药及阿司匹林抗血栓药为主。但近年来西药的临床应用受到了限制,相关的不良反应报道逐渐增多,而中医药多靶点、全方位的作用特点对颈动脉粥样硬化的干预成为近年来研究的热点。

根据本文研究分析的结果可以看出,益气活血法与常规西药治疗相比,益气活血法在改善颈动脉粥样硬化斑块效果方面更加显著,益气活血组与常规西药治疗组相比,其治疗总有效率、内中膜厚度、斑块积分的差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。另外,从上述所纳入的文献的研究结果可以看出,在对内中膜厚度、斑块积分的分析中存在异质性,敏感性分析结果表明 Meta 分析的结果是稳定可靠的。益气活血法在改善患者颈动脉粥样硬化斑块方面效果显著。

但是,仍存在一些局限性,譬如:①在研究的过程中,对于以上结局指标的分析过程中可能参与了研究者的主观意愿,从而可能会影响到所得结果的准确性,有待纳入更强级别的证据指标;②纳入研究并没有完整连续地反映患者接受干预的状态,只关注了患者疗程内的疗效评价。③纳入研究质量方法学评价普遍较低;④本研究所纳入的资料较少,有必要开展一系列设计严谨的大样本、多中心、安慰剂平行以及随访时间充足的随机对照试验来进一步完善评价。⑤本次研究所纳入的 10 篇文献 Jadad 评分均 ≤ 3 分,

文献质量研究水平偏于中等水平,均未予意向分析,研究未能取得灰色文献,且所纳入的文献未涉及其他语种,在一定程度上降低了本研究的证据强度。临床疗效的倒漏斗图呈现的偏倚,可能与试验的方法学质量低下有关,有选择性报道的可能存在。

参考文献

- [1]葛 婷,顾 宁.冠心病与中医气虚血瘀相关性初探[J].中国中医急症,2013,22(12):2074-2075.
- [2]都基莎,何小丽,李冬方,等.益气活血法干预冠状动脉粥样硬化易损斑块研究进展[J].辽宁中医杂志,2012,39(10):2094-2096.
- [3]张 怡,张 洪,陈绍宏.益气活血法对缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].中国中医急症,2015,24(11):1993-1995.
- [4]王 筠,庄锦莉,黎 江,等.益气活血法治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床观察[J].中国中医急症,2017,26(5):848-851.
- [5]侯维维.益气活血法治疗气虚血瘀型颈动脉粥样硬化形成的临床疗效观察[D].四川成都:成都中医药大学,2015.
- [6]任胜洪,柯绍兴,石燕芳,等.益气活血法治疗缺血性脑卒中的疗效及其对患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].海南医学,2017,28(9):1398-1400.
- [7]胡 瑞,张晓云,苏玉杰,等.益气活血散对颈动脉粥样硬化患者斑块影响的临床研究[J].云南中医中药杂志,2015,36(5):33-35.
- [8]王 筠,张晓云,侯维维,等.益气活血散治疗颈动脉粥样硬化的临床疗效[J].辽宁中医杂志,2016,43(12):2558-2560.
- [9]王新东,祁晓霞,阎 芹,等.芪归二参颗粒对颈动脉粥样硬化患者血清 FGF23 和 Klotho 蛋白水平的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(4):482-486.
- [10]史俊玲,刘 薇.益气化痰法治疗颈动脉粥样硬化的临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(2):164-166.
- [11]冀 绪,李瑞杰,丁翠欣,等.加味五虫散胶囊治疗颈动脉粥样硬化(气虚血瘀型)临床观察[J].河北中医,2014,36(2):189-191.
- [12]陈文平.气虚血瘀型颈动脉粥样硬化患者行补阳还五汤治疗的临床分析[J].大家健康(学术版),2014,8(2):53-54.

(收稿日期:2018-09-01)

(本文编辑:金冠羽)