

# 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※

□ 李可建\*

(山东中医药大学 山东 济南 250014)

**摘 要** 目的：系统评价黄芪注射液治疗缺血性中风急性期的疗效及安全性。方法：检索黄芪注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验文献，筛选合格研究，应用 Jadad 评分法进行质量评价，运用异质性检验、Meta-分析、漏斗图分析、敏感性分析等方法统计相关数据。结果：10 项研究符合纳入标准，Jadad 评分所有研究得分均低于 3 分，属低质量文献。Meta-分析结果显示，总有效率比较的相对危险度(RR 值) = 1.23, 99% 的可信区间(CI 值) 为 (1.15, 1.32)；神经功能缺损评分比较的合并 WMD = -4.70, 99% CI 为 (-8.36, -1.04)；副作用发热发生率及病死率比较的 RR 及 99% CI 均为 0.96(0.03, 35.77)。结论：Meta-分析结果显示黄芪注射液具有改善缺血性中风急性期患者神经功能缺损状况的作用，且安全性较高。由于纳入研究质量普遍较低等因素影响，降低了该系统评价结论的可靠性。要进一步验证黄芪注射液治疗缺血性中风急性期的疗效及安全性，尚需进行设计合理、执行严格、多中心大样本且随访时间足够的随机对照试验。

**关键词** 黄芪注射液 缺血性中风 急性期 随机对照试验 系统评价

缺血性中风严重威胁着人类健康，其急性期具有发病率、致残率、病死率均较高的特点。中药黄芪具有补气升阳、扶正固本的功效，从黄芪中提取的黄芪注射液主要成分为黄芪皂甙，现代药理研究认为本品具有降低血小板凝集、消除自由基、抑制黄嘌呤氧化酶活性、减轻脑缺血性损害、保护脑组织等作用。近

年来，黄芪注射液被广泛应用于缺血性中风急性期，并有大量临床试验验证其疗效及安全性，但目前未见该药治疗缺血性中风急性期的系统评价。本研究旨在对黄芪注射液治疗缺血性中风急性期的随机对照试验进行系统评价，以了解该药的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入标准** 根据国际循证医学/Cochrane 协作网工作手册标准，制定黄芪注射液治疗缺血性中风急性期的临床随机对照试验文献的纳入标准：①试验采用

※基金项目 国家中医药管理局资助课题 (No: 04-051Q03)  
\* 作者简介 李可建，男，医学硕士，讲师。主要从事中医治则治法学研究。

随机对照设计方案；②试验选择研究对象依据公认、权威的缺血性中风诊断标准；③试验所纳入的病例均为缺血性中风急性期，病程在 30d 以内；④文献中所选患者不合并严重器质性疾病及并发症；⑤试验措施为黄芪注射液；⑥预期获得的结局判定标准明确，至少包括神经功能缺损评分改善、残障率、病死率、治疗过程中的不良事件发生率、生活能力测量、生存质量评估中的一项。排除标准：①试验采用非随机对照试验：未明确分组方法；或文章中以“随机抽样法分组”、“随机设立……组”、“随机选定……组”等字样描述分组过程，不属于规范的随机分组方法，不纳入；或文章中指出按生日、住院日、住院号、门诊号等末位数字分组，或按入院顺序分组者，为半随机分组，不纳入；②纳入患者包括外伤、颅内血管畸形、颅内动脉瘤、颅外段动（静）脉疾病、脑动脉炎所致的脑血管疾病；③试验措施受其他药物干扰；④对照措施为相互对照，对照用药疗效不确定。

**1.2 文献检索** 根据国际循证医学中心/Cochrane 协作网工作手册标准，采用计算机和手工相结合的方法进行检索。检索的数据库包括中国生物医学文献光盘数据库、中文期刊网全文数据库、中国优秀博硕士学位论文全文数据库、中国医用电信息资源系统（维普）、MEDLINE、Cochrane 图书馆。手工检索学术会议论文集，并在临床试验报告论文或综述的参考文献中追踪查阅相关文献。

**1.3 文献质量评价标准** 采用 Jadad 评分标准<sup>[1]</sup>评价纳入研究文献质量，描述随机方法、随机分配方案隐藏、盲法、盲法方案、意向分析 5 个方面，每个方面 1 分，得分大于等于 3 分为高质量文献，得分小于 3 分为低质量文献。

**1.4 统计分析方法** 应用国际循证医学协作网提供的统计软件 Revman4.2.7 对所收集的数据进行统计。计数资料用相对危险度（Relative risk, RR），计量资料采用加权均数差（weighted mean difference, WMD），两者均以 99% 可信区间（confidence intervals, CI）表示。当纳入研究异质性检验结果  $P > 0.05$  时，采用固定效应模型（fixed effects model）做 Meta-分析；当纳入研究异质性检验结果  $P \leq 0.05$  时，

采用随机效应模型（random effects model）。此外，采用敏感性分析检测 Meta-分析结果的稳定性，采用倒漏斗图（funnel plot analysis）分析潜在的发表偏倚<sup>[2]</sup>。

## 2 结果

**2.1 纳入研究概述** 共检出相关文献 194 篇，通过检索出的引文信息筛除明显不合格的文献 33 篇，剩余文献中有 4 篇无法找到原文，最后收集原文献共 157 篇。因设计方案为非随机对照试验、研究对象含恢复期患者、试验措施不符、对照用药疗效不确定、一稿两投等原因，筛除不符合纳入标准的文献 143 篇；另外，有 4 篇文献由于研究对象疾病分期、诊断标准不明确、部分与其他文献完全一致等原因等（未能从作者处获得明确信息），与未查及原文的文献一同被列入待评价研究。最终 10 篇随机对照文献被纳入本系统评价<sup>[3-12]</sup>。

所有纳入研究均在国内进行，无临床多中心协作研究，10 项研究共纳入患者 1286 例，均为住院患者，平均样本数为 129 例，患者最小年龄 39 岁，最大 83 岁，总体情况为男性多于女性。所有纳入研究均有明确公认的诊断标准，所有患者均经 CT 或 MRI 确诊为缺血性中风，病程均在 30d 以内。2 项研究明确排除标准<sup>[6,7]</sup>，所有研究均未明确病例脱落与剔除标准。对照方法均为空白对照。所有纳入试验均明确疗程，最长 30d，最短 14d。所有研究均采用 1995 年（或 1986 年）全国第四届（或第二届）脑血管病学术会议通过的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准为判效指标。无基线状况不一致及脱落病例报道，无并发症、日常生活能力及生存质量评估报道。

**2.2 纳入研究的方法学质量** 1 项研究介绍了随机方法（随机数字表法）<sup>[7]</sup>，所有试验均未进行随机分组方案隐藏；1 项研究采用了盲法（双盲）<sup>[4]</sup>，盲法方案不详；所有试验是否进行长期疗效的追踪观察和随访均不详。采用 Jadad 评分标准对每篇文章的方法学质量进行评价，得分均小于 3 分，属低质量文献，研究特征详见表 1。

表 1 纳入研究特征一览表

编 号	发表时间	病例数 (T/C)	疗程 (d)	Jadad 评分	不良反应
Chen (1-10)	1999	112 (62/50)	21	1	无
Zhai (1-16)	1999	387 (231/156)	21	2	不详
Huang (1-18)	1999	73 (38/35)	20	1	不详
Chen (1-27)	2002	56 (28/28)	14	1	无
Tan (1-40)	2004	67 (34/33)	14	2	不详
Tang (1-47)	2000	147 (75/72)	30	1	试验组与对照组各出现 1 例发热
Wang (1-83)	1998	204 (126/78)	28	1	不详
Huang (1-119)	2002	135 (70/65)	15	1	不详
Zhao (1-137)	2001	53 (26/27)	30	1	不详
Ma (1-154)	2001	52 (30/22)	30	1	不详

2.3 倒漏斗图 以改善神经功能缺损的总有效率作倒漏斗图，图形显示左右不对称，提示存在发表性偏倚的可能性较大，如图 1 所示。

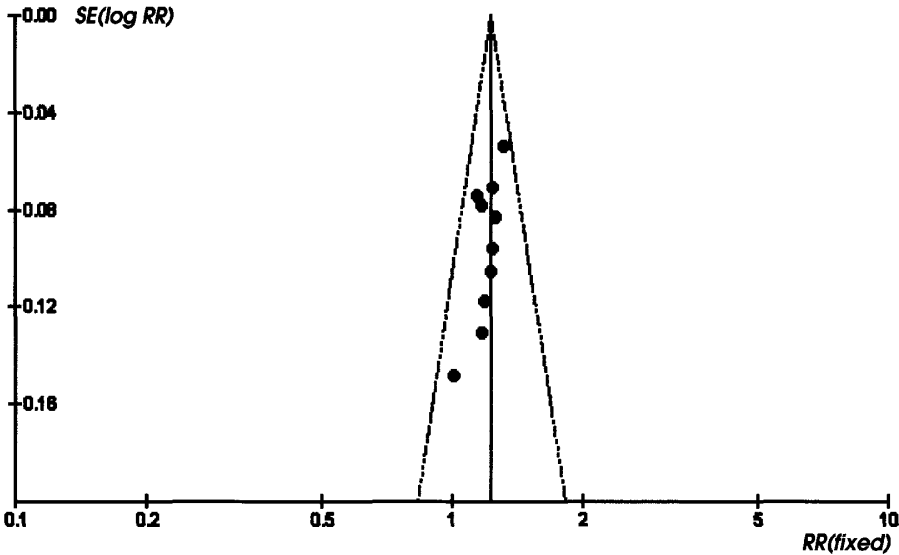


图 1 黄芪注射液治疗缺血性中风急性期总有效率比较的 RR 漏斗图

2.4 疗效比较的 Meta-分析结果

2.4.1 神经功能缺损改善比较的 Meta-分析结果 10 项试验有神经功能缺损改善比较的计数资料，以总有

效率（包括痊愈、显效和有效）、无效率为判效指标，对此作 Meta-分析，统计结果见表 2。

表2 黄芪注射液治疗缺血性中风急性期总有效率比较的 Meta-分析结果

Study	Treatment (n/N)	Control (n/N)	Weight (%)	RR (fixed) 99% CI
chen (1-10)	58/62	40/50	9.54	1.17 (0.96, 1.43)
chen (1-27)	27/28	22/28	4.74	1.23 (0.94, 1.61)
huang (1-119)	60/70	45/65	10.06	1.24 (0.97, 1.59)
huang (1-18)	37/38	30/35	6.73	1.14 (0.94, 1.37)
ma (1-154)	27/30	17/22	4.23	1.16 (0.83, 1.63)
tan (1-40)	25/34	24/33	5.25	1.01 (0.69, 1.48)
tang (1-47)	71/75	55/72	12.09	1.24 (1.03, 1.49)
wang (1-83)	110/126	54/78	14.37	1.26 (1.02, 1.56)
zhai (1-16)	215/231	111/156	28.55	1.31 (1.14, 1.50)
zhao (1-137)	24/26	21/27	4.44	1.19 (0.88, 1.61)
Total (99% CI)	654/720	419/566	100.00	1.23 (1.15, 1.32)

Test for heterogeneity:  $\text{Chi}^2=5.00$ ,  $\text{df}=9$  ( $P=0.83$ ),  $I^2=0\%$

Test for overall effect:  $Z=7.46$  ( $P<0.00001$ )

2项研究报道了神经功能缺损评分比较的计量数据,对此作 Meta-分析,统计结果见表3。

表3 黄芪注射液治疗缺血性中风急性期神经功能缺损评分改善状况比较的 Meta-分析结果

Study	Treatment (N)	Treatment Mean (SD)	Control (N)	Control Mean (SD)	Weight (%)	WMD (fixed) 99% CI
huang(1-119)	70	-9.00(7.21)	65	-6.00(6.93)	41.19	-3.00 (-6.14, 0.14)
zhai(1-16)	231	-14.80(1.17)	156	-8.91(0.72)	58.81	-5.89 (-6.14, -5.64)
Total (99% CI)	301		221		100.00	-4.70 (-8.36, -1.04)

Test for heterogeneity:  $\text{Chi}^2=5.60$ ,  $\text{df}=1$  ( $P=0.02$ ),  $I^2=82.2\%$

Test for overall effect:  $Z=3.30$  ( $P=0.0010$ )

2.4.2 其它 在纳入研究中,有多个试验同时报道了黄芪注射液对血液流变学、血生化等指标的影响,但由于检测指标本身即存在较大的变异,同时测定方法、仪器、正常值范围等,在不同的单位不尽相同,对这些效应量合并意义不大,因此本文暂不对这些指标进行分析比较。

2.5 安全性比较的统计分析结果

2.5.1 不良反应发生率比较的统计分析结果 纳入文献中7篇未报道是否出现不良反应;其余3项研究对此有描述,其中1项研究报道了试验组75例患者出现发热1例,对照组72例患者出现发热1例,其RR(99% CI)为0.96(0.03,35.77)。

2.5.2 病死率比较的统计分析结果 1项研究报道了病死情况,试验组75例患者死亡1例,对照组72例患者死亡1例,原因均为大面积脑梗塞并发脑疝死亡,其RR(99% CI)为0.96(0.03,35.77)。

2.6 敏感性分析结果 总有效率比较的 Meta-分析结果、神经功能缺损评分比较的 Meta-分析结果中逐一排除某研究重新进行 Meta-分析的结果与未排除前的结果比较,改变不明显,说明黄芪注射液治疗缺血性中风急性期的 Meta-分析结果较稳定可靠。

3 结论

3.1 疗效分析 临床总有效率及神经功能缺损评分

比较的 Meta-分析结果均显示黄芪注射液治疗缺血性中风急性期既有临床意义,又有统计学意义,99% CI 具有较好精密度,敏感性分析亦显示 Meta-分析结果较稳定可靠。因此,黄芪注射液具有改善缺血性中风急性期神经功能缺损情况的作用。

由于所有研究治疗后随访情况均不详,因此无法判断黄芪注射液是否可影响缺血性中风急性期患者神经功能缺损情况、日常活动能力及生存质量等方面的长期疗效。

**3.2 安全性分析** 所有研究共报道使用黄芪注射液期间试验组与对照组各出现发热 1 例,由于大面积脑梗塞并发脑疝各死亡 1 例,与空白对照比较,其发生率比较的统计分析结果无统计学意义,提示缺血性中风急性期使用黄芪注射液安全性较高。

**3.3 异质性原因分析** 某些因素可能导致临床异质性,主要包括疗程、用量、纳入研究质量及研究对象的基线状况不完全一致等,但上述因素数据不全或难以量化,故本系统评价暂无法定量分析由此可能导致的临床异质性。

**3.4 纳入研究质量分析** 纳入研究质量较低是影响本系统评价结论的一个最重要原因:①多数研究随机方法不明确,均不进行随机分组方案隐藏;②多数研究无病例排除标准,所有研究均无病例脱落及剔除标准;③所述研究均未采用盲法,且无盲法方案介绍;④所有试验均未介绍研究者及患者依从性情况;⑤所有研究随访时间不明确;⑥所有研究均未进行样本数估算;⑦统计分析均不进行可信区间估计。

纳入研究质量普遍较低,某些可能导致临床异质性的因素难以定量分析,以及待评价研究、发表性偏倚的影响,均在不同程度降低了该系统评价结论的可靠性。要进一步验证黄芪注射液治疗缺血性中风急性期

的疗效及安全性,尚需进行设计合理、执行严格、多中心大样本且随访时间足够的随机对照试验。另外,判效标准选择方面,除了采用实验室检查及病损程度测量等相关指标外,应尽可能的选择与患者关系更大、实用价值更高的判效指标,如病死率、日常活动能力、生活质量评估等,以便更好的验证其疗效及安全性。

本系统评价无利益冲突。

## 参考文献

- [1] Jadad AR, 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): 1-12.
- [2] 王家良, 王吉耀, 王觉生, 等. 临床流行病学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 8.
- [3] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 黄芪注射液治疗脑梗死 62 例[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(6): 373-374.
- [4] 翟秀珍, 李春永, 王松柏. 大剂量黄芪注射液治疗脑梗塞 231 例疗效观察[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(6): 35-36.
- [5] 黄立武. 黄芪注射液治疗老年脑梗死患者直立调节障碍的疗效观察[J]. 河北中医, 1999, 21(3): 131-132.
- [6] 陈春富, 贾海燕, 尚明谦. 黄芪注射液对降纤酶治疗脑梗塞的辅佐作用[J]. 河北中医药学报, 2002, 17(3): 6-8.
- [7] 谭峰, 顾卫, 黄涛, 等. 黄芪对急性脑梗死患者 CD16+56 和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(17): 2551-2553.
- [8] 唐妍妍, 蒋兴家. 黄芪注射液治疗急性脑梗塞临床疗效观察中华实用中西医杂志[J]. 2000, 13(19): 1390-1391.
- [9] 汪孝洁. 丹参、黄芪注射液治疗缺血性中风 126 例[J]. 上海中医药杂志, 1998, 34(8): 20-21.
- [10] 黄佳祥. 红花注射液联合黄芪注射液治疗急性脑梗塞 70 例临床观察[J]. 中医药通报, 2002, 1(2): 61-62.
- [11] 赵丽红. 黄芪注射液夜与血塞通合用治疗急性脑梗塞临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2001, 20(S1): 7.
- [12] 马玉兰, 李斌. 黄芪注射液与川芎嗪合用治疗急性缺血性中风的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(4): 315.

## 2007 年《上海针灸杂志》征订启事

《上海针灸杂志》是中国传统针灸学的现代专业学术刊物, 曾获全国优秀科技期刊、上海市优秀科技期刊、上海市科协优秀期刊、中国中医药优秀期刊, 2001 年以双百期刊入选国家新闻出版署组织和颁布的中国期刊方阵。《上海针灸杂志》为月刊, 每月 25 日出版。国内刊号: CN31-1317/R, 邮局报刊代号: 4-360, 每期订价 5 元, 全年 60 元。国内读者请到当地邮局订阅, 国外读者请与中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱)联系。漏订者可与本刊编辑部联系。

联系地址: 上海市宛平南路 650 号, 邮编: 200030, 电话: 021-64382181, E-mail: SHZJ@chinajournal.net.cn