

化浊行血方减少短暂性脑缺血发作次数及安全性的系统评价※

● 于金平¹ 宗寿健² 胡晓洁² 孙海洋¹ 柴宗颖¹ 吴春丽¹ 于丽红² 王兴臣^{2▲}

摘 要 目的:系统评价化浊行血方减少短暂性脑缺血发作次数和安全性。方法:检索 Cochrane 图书馆临床试验注册库、Pubmed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、万方数据库中化浊行血方治疗短暂性脑缺血发作的随机对照临床试验,并手工检索相关参考文献。由两位研究者对符合纳入标准的试验进行独立筛选、质量评价和原始资料提取并交叉核对。评价指标包括:短暂性脑缺血发作次数;短暂性脑缺血发作治愈率;不良反应。结果:与对照组相比,化浊行血方能显著降低短暂性脑缺血发作次数[$WMD = -2.00, 95\% CI -2.41, -1.58$], $P < 0.00001$];化浊行血方并不增加药物不良反应。结论:化浊行血方能显著降低短暂性脑缺血发作次数,且相对安全。

关键词 化浊行血方 短暂性脑缺血 发作次数 安全性 系统评价

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是缺血性脑卒中的高危因素^[1],在未治疗的短暂性脑缺血发作患者中 1/3 以上患者可进展成脑梗死,短暂性脑缺血发作发病后 1 月内缺血性脑卒中的发病率为 4%~8%、1 年内为 12%~13%、5 年内可高达 24%~29%^[2],积极治疗 TIA 对降低脑卒中的发病率有十分积极的意义。中药方剂化浊行血方(药物组成为:荷叶、焦山楂、决明子、制水蛭、赤芍、酒大黄、路路通、虎杖、何首乌)是基于王新陆教授提出的“血浊”理念而创立的方剂^[3],而“血浊”作为贯穿缺血性中风的病理基础,是缺血性中风二级预防的重要切入点之一。有研究报道化浊行血方能降低

TIA 患者的发作次数,但究竟降低的概率是多少以及不良反应如何,至今未见这方面的荟萃分析。因此,有必要对化浊行血方治疗 TIA 的随机对照临床试验进行系统评价,判断其降低 TIA 患者的发作次数的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 参照国际循证医学 Cochrane 协作网工作手册标准,制定化浊行血方治疗短暂性脑缺血发作的随机对照临床试验文献的纳入标准:①研究类型:所有随机对照试验,无论是否采用盲法。②研究对象:短暂性脑缺血发作患者,年龄、性别不限。③干预措施:试验组:化浊行血方(剂型、剂量、用法及疗程不限)+常规治疗;对照组:单纯常规或安慰剂治疗/其他活血化瘀、益气养血类中药(如丹参、黄芪等)+单纯常规治疗。依病情病因可酌情应用影响血压及血容量小、作用缓和的改善血液循环的治疗;可使用脑组织保护剂(能量制剂、维生素制剂、胞二磷胆碱等)及对症处理。④疗效判定指标:治疗前及治疗 3 个月后短暂性脑缺血发作次数、治愈率和

※基金项目 山东中医药科技发展计划重点项目(No. 2013Z003-4);山东省中医药科技发展计划(No. 2013ZDZK-056);山东省自然科学基金(No. ZR2009CM124);山东省中医药科技发展计划(No. 2009-122)

▲通讯作者 王兴臣,男,医学博士,主任医师,教授。主要从事中西医结合治疗神经内科疾病的研究。E-mail: sdllwxc@163.com.

•作者单位 1. 山东中医药大学(250014);2. 山东中医药大学第二附属医院(250001)

不良反应。

1.2 排除标准 ①试验采用非随机对照试验;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未明确观察指标;④对照措施为相互对照,对照用药疗效不确定;⑤文献数据不详;⑥相同或相似内容的重复报道文献。

1.3 文献检索 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、万方数据库。时间限定:1980年至2015年5月。追溯检索到的文章的相关参考文献,同时手工检索多种中文期刊、重要会议论文集和学位论文汇编,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。采用主题词与自由词相结合的方式:①中文检索词:(短暂性脑缺血发作 OR 中风先兆)AND(化浊行血 OR 化浊和血 OR 化浊)AND(随机对照试验 OR 随机对照);英文检索词:(transient ischemic attack OR stroke precursor OR prodromal symptoms of stroke)AND(hua zhuo xing xue OR hua zhuo he xue OR hua zhuo OR purifying turbid blood and promoting blood circulation OR dissolving turbidity)AND(RCT OR controlled clinical trial OR random allocation)。

1.4 纳入文献质量评价 由两位研究者采用 Jadad 评分标准^[4]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。如遇分歧,通过讨

论或征求第3位研究者的意见解决。

1.5 统计方法 Meta 分析使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件。计量资料采用加权均数差(WMD)及其95%CI。各临床试验的异质性检验采用卡方检验,当异质性检验是 $I^2 \leq 50\%$,则认为异质性可以接受,选择固定效应模型。当异质性 $> 50\%$,则分析其异质性来源,如各试验间无临床异质性,则选择随机效应模型分析;若是各个试验的方法学质量而导致的异质性,则按照方法学质量等级进行分层分析。对潜在的发表性偏倚采用“倒漏斗”分析。

2 结果

2.1 检索结果 中英文检索策略共检索到36篇可能符合纳入标准的文献,查重后剩余文献35篇,通过阅读题目、摘要,初步筛除不符合要求文献28篇。对余下的7篇文献进行全文阅读,4篇文献因无具体减少的TIA发作次数被排除。最终确定纳入中文文献3篇^[5-7]。

2.2 纳入研究的主要特征及质量评价 本研究共纳入3个临床研究,240例短暂性脑缺血发作患者被纳入,其中试验组120人,对照组120人,各研究地点均在中国。3个试验均未说明具体的随机方法(只提及“随机”二字)和是否采用盲法;分配隐藏方案均不清楚。所有研究均提及了各组在年龄、性别、病程、体重指数等基线方面无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性,但均未列出具体相关的统计分析。见表1。

表1 纳入研究的主要特征

纳入研究	研究设计	实验组 例数	对照组 例数	实验组 干预措施	对照组 干预措施	治疗 时间	失访/ 退出
刘清明 ^[5]	RCT	30	30	化浊行血方+常规西药治疗	常规西药治疗	3个月	无
宗寿健 ^[6]	RCT	33	32	化浊行血方+常规西药治疗	常规西药治疗	3个月	5例
张 鹏 ^[7]	RCT	60	60	化浊行血方+常规西药治疗	常规西药治疗	3个月	无

2.3 治疗有效性评价

2.3.1 TIA 发作次数指数比较 3个研究中化浊行血方治疗组与常规治疗组减少TIA发作次数疗效。因组间差异($P = 0.56, I^2 = 0\%$),无异质性,采用固定效应模型进行效应量的合并。结果显示两组差异

有统计学意义 $[WMD = -2.00, 95\%CI -2.41, -1.58], P < 0.00001]$,即与对照组相比,化浊行血方能显著降低TIA发作次数,在对照组基础上,平均最少减少1.58次,最多可减少2.41次。见图1。

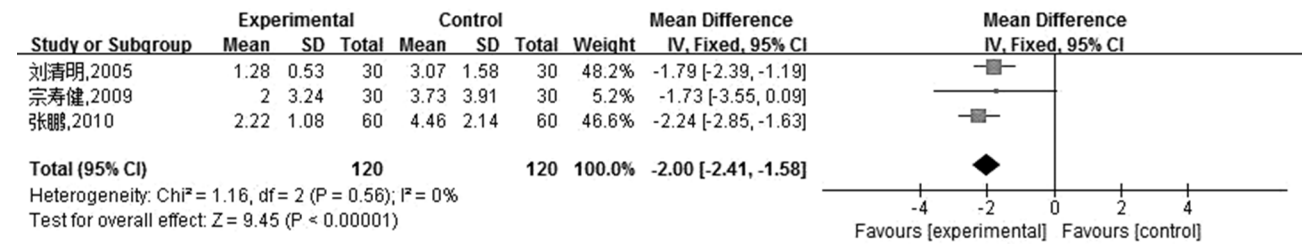


图 1 化浊行血方治疗组与常规治疗组降低 TIA 发作次数的 Meta 分析

2.3.2 TIA 治愈率指数 比较 3 个研究中化浊行血方治疗组与常规治疗组治愈 TIA 情况。因 ($P=0.72$, $I^2=0\%$), 无异质性, 采用固定效应模型进行效应量的合并。结果显示两组差异有统计学意义 [WMD =

2.95, 95% CI (1.11, 7.86), $P=0.03$], 对于其治愈率来说, 实验组比对照组平均高出 2.95%, 从临床角度来看, 尚无意义。见图 2。

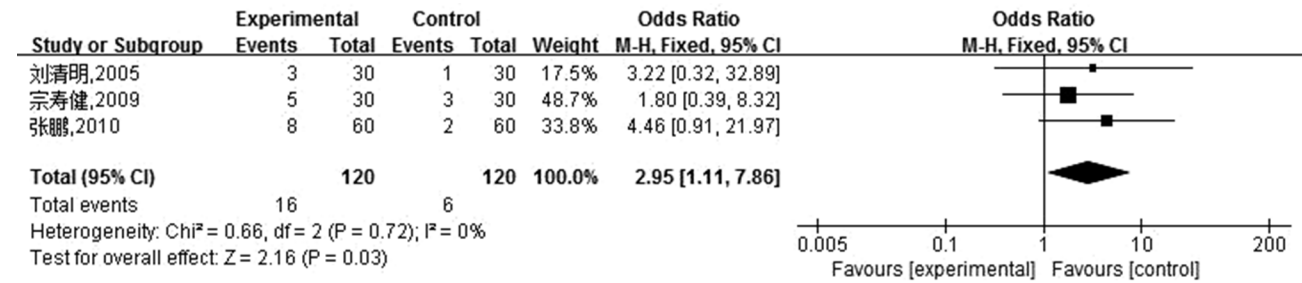


图 2 化浊行血方治疗组与常规治疗组治愈 TIA 的 Meta 分析

2.4 治疗安全性评价 本次评价纳入的 3 个研究中, 均未提及化浊行血方的不良反应的问题。故化浊行血方没有明显增加药物不良反应, 临床应用化浊行血方于 TIA 的治疗相对安全。

2.5 发表性偏倚 对纳入的 3 个研究进行了“漏斗图”分析。漏斗图显示对称, 提示不存在发表性偏倚。见图 3。

化浊行血方针对血浊的致病特点, 以清化血浊、畅通络脉、散瘀扶正, 能减少 TIA 的发作次数, 对脑梗死的二级预防起着举足轻重的作用。

化浊行血方中荷叶味苦、涩、平, 入脾、胃经, 能升阳利湿, 清阳得升则浊阴自降, 湿邪得利则血浊可清, 中药现代研究结果表明, 荷叶有降血脂作用^[10]。焦山楂味酸、甘, 微温, 入脾、胃、肝经, 能入血分而活血散瘀消积, 药理研究显示山楂所含脂肪酸能促进脂肪消化, 降低 CHO 及 TG, 并能增加胃消化酶的分泌而促进消化, 且对胃肠功能有一定的调整作用^[11]。决明子味甘、苦, 微寒, 入肝、肾、大肠经, 能清肝明目降脂, 通便祛浊^[12]。以上 3 药化血浊、活血瘀, 共为君药。制水蛭破血逐瘀; 酒大黄入血, 降压清脂, 活血祛瘀; 赤芍清热凉血, 祛瘀止痛。以上 3 药同用, 增强化浊活血之功, 用为臣药。路路通味苦, 性平, 功能通络利水除湿, 能通行十二经穴; 虎杖味苦, 性寒, 入肝、胆经, 功能活血定痛, 清热利湿解毒; 两药通经脉, 利湿浊, 以助君臣之药而为佐。何首乌干、苦、涩, 功能补血益髓, 滋补肝肾, 使化浊行血之中而有补血之能, 生用并能通便祛浊消脂。诸药相伍, 共收化浊行血、除湿解毒之效。

3 讨论

近年来, 随着对脑梗死及血浊理论研究的不断深入, 血浊作为病理现象, 已成共识^[8], 并被认为是现代疾病的病理枢纽^[9], 是缺血性卒中的病理生理基础^[8]。同时血浊是缺血性卒中的重要病因, 及时效地防治血浊是提高缺血性卒中疗效的重要途径^[9]。化

本研究显示化浊行血方能显著降低短暂性脑缺血发作次数, 但该系统评价纳入研究中无多中心、大

样本的研究,可能增加偏倚和误差的产生。虽然所有研究都有明确的纳入标准,但由于所有研究均未描述具体的随机方法、分配方案的隐藏及盲法,故有实施偏倚和测量偏倚可能,也有选择性偏倚的可能。在用药安全方面,因纳入研究疗程较短,缺乏长期随访资料,且对不良反应的报告不规范和不充分,故还不能对化浊行血方治疗 TIA 的安全性得出确切结论,但目前尚无证据显示该药增加不良反应的发生率。有待进一步开展多中心、大样本的随机对照双盲试验,重视临床试验阴性结果报道,以期得出更可靠的结论,指导临床应用。

参考文献

- [1] Easton JD, Saver JL, Albers GW. Definition and uation of Transient Ischemic Attack. Stroke[J]. 2009;40:2276-2293.
- [2] Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: A population based study. Neurology, 2004, 62(11): 2015-2020.

- [3] 王新陆. 脑血辨证[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:82-99.
- [4] Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary[J]. Control Clintrials, 1996, 17(2): 1-12.
- [5] 刘清明. 从血浊内阻论治短暂性脑缺血发作的临床研究[D]. 山东中医药大学, 2005.
- [6] 宗寿健. 化浊行血汤对短暂性脑缺血发作患者的临床干预研究[D]. 山东中医药大学, 2009.
- [7] 张 鹏. 化浊行血汤治疗短暂性脑缺血发作 60 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2010, 1: 62-63.
- [8] 王兴臣. 论血浊与缺血性卒中[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(5): 373-374.
- [9] 王新陆. 论“血浊”与“治未病”[J]. 天津中医药, 2008, 25(3): 177-180.
- [10] 赵 骏, 高 岚, 齐召朋. 荷叶总生物碱及其盐的提取和降脂作用的比较[J]. 天津中医药. 2005, 22(2): 161-162.
- [11] 王春雷. 山楂古今应用谈[J]. 河南中医, 2002, 5(9): 132-133.
- [12] 王新陆. 论“血浊”与“治未病”[J]. 天津中医药, 2008, 3(25): 117-118.

中药故事

升 麻

升麻,是中医治疗子宫脱垂、脱肛的要药。它性味甘辛、微寒,有发表透疹解毒、升阳举陷之功效。说起升麻药名的由来,还有个故事呢。

从前,有一户姓赵的人家,爹在外做小买卖,娘在内持家,女儿青梅帮助别人家洗点衣服补贴家用。日子虽然清苦,倒也相和美美。不料青梅娘得了子宫脱垂病,没几天竟卧床不起,不能进食,面色苍白。青梅父心急得像热锅上的蚂蚁,请郎中治疗,几剂药下去没见好转,看来青梅娘快要不行了。

一天,青梅对双眉紧锁的爹说:“爹,发愁也没有用,这样吧,我们贴个告示,谁能治好娘的病,我就嫁给他。”青梅爹十分吃惊:“女儿呀,婚姻大事岂能儿戏!”青梅劝道:“家中穷苦,我们没有钱给娘治病。娘劳苦一生,我们可不能让她就这么走了。我已经决定了,不论富贵贫贱,残老嫠丑,只要能治好娘的病,我就嫁给他。”青梅爹看看女儿,想想日子一贫如洗,只得同意了,于是贴出了治病招亲的告示。晚上,青梅梦见了一位老神仙对她说:“青梅呀,你救母的一片孝心感动了上苍。玉帝派我告诉你一句话:‘竹马来日,洞房花烛时。’切记切记!”青梅醒来后百思不解其意。

说来也巧,有一个穷苦的青年,父母双亡,以采药为生。一天晚上,他也梦见一位老神仙对自己说:“牢记‘竹马送来日,洞房花烛时’,快上山挖仙药,能成就好姻缘。”第二天,他就听说了青梅家治病招亲的事儿。于是,他立刻背上药篓去找老人们曾说过能治疗子宫脱垂病的“竹马”。真是功夫不负有心人,他终于在一片野草下发现了跟传说吻合的棕黑色的“竹马”,急忙挖出来,给青梅家送去。青梅娘喝了几天用“竹马”熬的药后,病渐渐地好了起来。青梅和那位青年成了亲,一家人恩恩爱爱,过着幸福生活。人们由此知道了“竹马”的神奇功效,一传十,十传百,天长日久,“竹马”被传成了“升麻”,于是就作为一味中药名传了下来。

(摘自中华中医网)