

依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性的系统评价^Δ

石岩硕*, 邱学佳, 曹格溪, 赵建群, 庞国勋, 董占军[#](河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R973

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)03-0333-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.018



摘要 目的:系统评价依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性,为临床用药选择提供循证学支持。方法:计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库等(检索时间为建库至2023年8月),收集依达拉奉右莰醇联合阿替普酶(观察组)对比单用阿替普酶(对照组)治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床资料进行整理和质量评价,并应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 项 RCT 研究,包含 1 209 例患者。Meta 分析结果显示,观察组患者的总有效率($RR=1.18, 95\%CI=1.12\sim1.23, P<0.000\ 01$)、痊愈率($RR=1.55, 95\%CI=1.21\sim2.00, P=0.000\ 6$)和显效率($RR=1.27, 95\%CI=1.07\sim1.51, P=0.006$)均高于对照组,美国国立卫生研究院脑卒中量表评分($MD=-2.09, 95\%CI=-2.84\sim-1.33, P<0.000\ 01$)和无效率($RR=0.28, 95\%CI=0.18\sim0.42, P<0.000\ 01$)显著低于对照组,以上差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=1.06, 95\%CI=0.69\sim1.61, P=0.80$)。结论:依达拉奉右莰醇联合阿替普酶与单用阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死相比,临床疗效更优,且安全性相当。

关键词 依达拉奉右莰醇;阿替普酶;急性脑梗死;Meta 分析

Systematic Review on Efficacy and Safety of Edaravon Dexborneo Combined with Alteplase in the Treatment of Acute Cerebral Infarction^Δ

SHI Yanshuo, QIU Xuejia, CAO Gexi, ZHAO Jianqun, PANG Guoxun, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Heibei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the clinical efficacy and safety of edaravon dexborneo combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction, so as to provide evidence-based support for clinical drug selection. METHODS: PubMed, CBM, CNKI, Wanfang Data and VIP were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) for clinical efficacy and safety of edaravon dexborneo combined with alteplase (observation group) and alteplase alone (control group) in the treatment of acute cerebral infarction up to Aug. 2023. After data extraction and quality evaluation, Meta-analysis was carried out by RevMan 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 12 RCT were enrolled, including 1 209 patients. Meta-analysis results showed that, the total effective rate ($RR=1.18, 95\%CI=1.12\sim1.23, P<0.000\ 01$), cure rate ($RR=1.55, 95\%CI=1.21\sim2.00, P=0.000\ 6$) and significant effective rate ($RR=1.27, 95\%CI=1.07\sim1.51, P=0.006$) in the observation group were higher than those in the control group, the National Institutes of Health Stroke Scale score ($MD=-2.09, 95\%CI=-2.84\sim-1.33, P<0.000\ 01$) and inefficiency rate ($RR=0.28, 95\%CI=0.18\sim0.42, P<0.000\ 01$) were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($RR=1.06, 95\%CI=0.69\sim1.61, P=0.80$). CONCLUSIONS: Edaravon dexborneo combined with alteplase is clinically more effective and has a comparable safety profile than thrombolysis with alteplase alone in the treatment of acute cerebral infarction.

KEYWORDS Edaravon dexborneo; Alteplase; Acute cerebral infarction; Meta-analysis

脑梗死是一类因脑组织缺血性坏死导致脑血液循环障

碍,同时伴随神经系统功能缺损的疾病^[1]。其中,急性脑梗死具有起病快、进展迅速、死亡率和致残率高等特点,已成为我国居民死亡的主要病因危险因素之一。目前,临床主要通过溶栓治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗和介入治疗等手段应对该疾病^[2]。阿替普酶作为第2代溶栓药物,能够快速溶栓并长

Δ 基金项目:2021 年度河北省医学科学研究课题计划项目 (No. 20211721)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:15931699158@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:13313213656@126.com

久保持药效,被临床广泛应用于急性脑梗死患者的早期治疗中。依达拉奉右莰醇是一类新批准的神经保护剂,由依达拉奉和右莰醇组成,具有协同抗氧化和抗炎作用^[3]。当前,临床报道中关于依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性脑梗死的用药方案日渐增多,但两药合用对急性脑梗死患者的临床疗效有无提高、伴随的不良反应风险是否上升仍存疑问。以往的单一报道样本量小,缺少整体性循证证据支撑。本研究以循证学视角,评价依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效和安全性,以期帮助临床筛选更优的药物联合应用方案。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 诊断标准: 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4], 明确急性脑梗死诊断标准。①急性发作;②部分或全面神经功能缺损;③影像学证明病症持续 24 h;④非血管因素已排除;⑤剔除脑出血病例。(2) 研究类型: 已公开发表的 RCT。(3) 研究对象: 确诊为急性脑梗死的病患, 年龄不限, 起病 4.5 h 内接受阿替普酶溶栓。(4) 干预措施: 对照组仅接受阿替普酶静脉溶栓, 剂量为 0.9 mg/(kg·d); 观察组加用依达拉奉右莰醇治疗, 阿替普酶剂量为 0.9 mg/(kg·d), 依达拉奉右莰醇剂量为 75 mg/d。疗程为 10~14 d。(5) 结局指标: 疗效评价参考美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[5], 有效性指标包括总有效率、痊愈率、显效率和无效率; 安全性指标为不良反应发生率。(6) 排除标准: 非 RCT; 文献重复发表; 综述; 样本量 < 20 例; 临床资料缺失的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和维普数据库 (VIP), 检索时间为建库开始至 2023 年 8 月。英文检索词包括 “Edaravone dextroborneol” “Alteplase” “Cerebral infarction” “ACI” “Brain infarction” “random” 和 “blind”; 中文检索词包括 “依达拉奉右莰醇” “阿替普酶” “急性脑梗死” “脑卒中” “随机” 和 “盲法”。

1.3 资料提取和质量评价

2 名研究者独立筛选并确定是否纳入研究, 提取文献资料; 质量评价参考 Cochrane 偏倚风险评估工具^[6]。如意见存异, 则增加第三研究人员共同判断。

1.4 统计学方法

应用 RevMan 5.3 软件, 分类变量采用相对危险度 (RR) 及其 95% CI 表示; 连续性变量采用均数差 (MD) 及其 95% CI 表示。研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型; 研究间有统计学异质性, 采用随机效应模型。应用森林图分析数据结果, 应用漏斗图评估偏倚结果^[7]。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息

本研究纳入 12 项 RCT^[8-19], 筛选流程见图 1。涉及

1 209 例患者 (观察组 614 例, 对照组 595 例); 两组患者均用阿替普酶静脉溶栓配合基础治疗, 观察组联合依达拉奉右莰醇治疗, 见表 1。

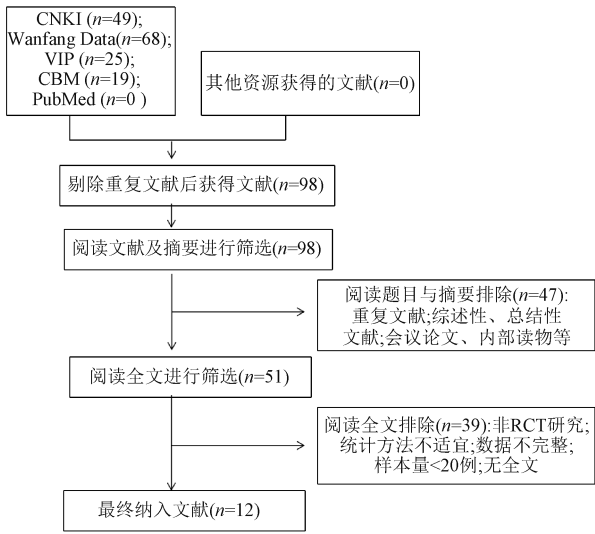


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的偏倚风险评价

12 项 RCT 中, 10 项使用随机分组 (7 项^[10,14-19] 为随机数字表法, 3 项^[8-9,13] 为随机分组法), 2 项^[11-12] 按照治疗方法分组; 所有研究均未提及盲法, 数据报告完整, 无失访和减员。偏倚风险评价见图 2。

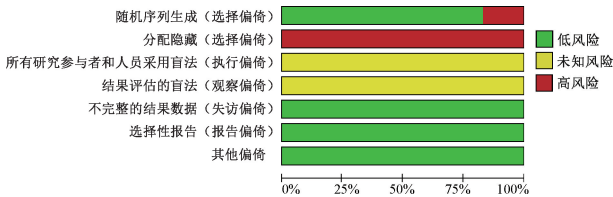


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率: 9 项研究^[8-10,13-16,18-19] 报告总有效率, 异质性检测 (P = 0.98, I² = 0%) 后采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 观察组患者总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 (RR = 1.18, 95% CI = 1.12~1.23, P < 0.000 01), 见图 3。

2.3.2 痊愈率: 7 项研究^[8-9,13,15-16,18-19] 报告痊愈率, 异质性检测 (P = 0.92, I² = 0%) 后采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 观察组患者痊愈率高于对照组, 差异有统计学意义 (RR = 1.55, 95% CI = 1.21~2.00, P = 0.000 6), 见图 4。

2.3.3 显效率: 9 项研究^[8-10,13-16,18-19] 报告显效率, 异质性检测 (P = 0.16, I² = 32%) 后采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 观察组患者显效率高于对照组, 差异有统计学意义 (RR = 1.27, 95% CI = 1.07~1.51, P = 0.006), 见图 5。

2.3.4 无效率: 9 项研究^[8-10,13-16,18-19] 报告无效率, 异质性检测 (P = 0.97, I² = 0%) 后采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 观察组患者无效率低于对照组, 差异有统计学意义 (RR = 0.28, 95% CI = 0.18~0.42, P < 0.000 01), 见图 6。

表 1 纳入研究的基本信息

文献	病例数		分组方法	干预措施		疗程/d	结局指标
	观察组	对照组		观察组	对照组		
郑燕(2022年) ^[8]	31	32	随机分组法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①②③④⑤⑥
张军强(2023年) ^[9]	45	45	随机分组法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	12	①②③④⑤⑥
田飞等(2023年) ^[10]	53	52	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①③④⑥
焦俊萍等(2022年) ^[11]	55	40	按治疗方案	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	⑥
葛怀廷等(2022年) ^[12]	29	35	按治疗方案	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	10	⑤⑥
聂亚蒙等(2023年) ^[13]	78	85	随机分组法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①②③④⑤⑥
杨晓洁(2022年) ^[14]	83	67	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①③④⑤⑥
胡西西等(2022年) ^[15]	48	48	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①②③④⑤⑥
陈小妮等(2023年) ^[16]	45	45	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①②③④⑥
路鹏宇等(2022年) ^[17]	45	45	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	⑤⑥
牛建平等(2022年) ^[18]	57	56	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	14	①②③④⑤⑥
于鸣(2023年) ^[19]	45	45	随机数字表法	依达拉奉右苄醇 75 mg/d+阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	阿替普酶 0.9 mg/(kg·d)	10	①②③④⑤⑥

注:①总有效率;②痊愈率;③显效率;④无效率;⑤不良反应发生率;⑥NIHSS 评分。

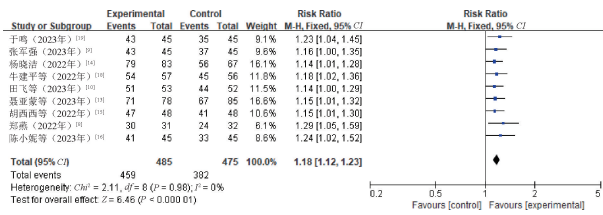


图 3 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

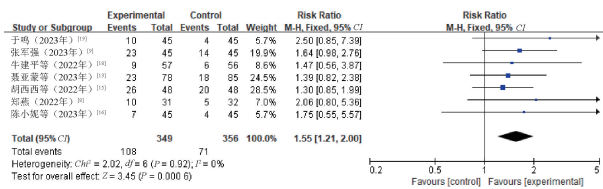


图 4 两组患者痊愈率比较的 Meta 分析森林图

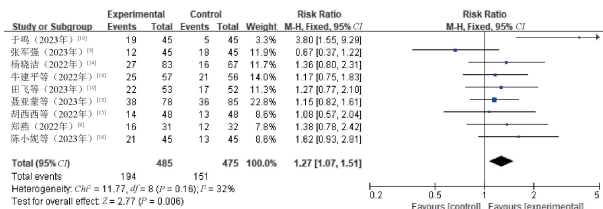


图 5 两组患者显效率比较的 Meta 分析森林图

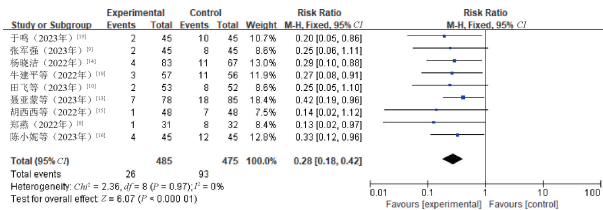


图 6 两组患者无效率比较的 Meta 分析森林图

2.3.5 NIHSS 评分:12 项研究^[8-19] 报告 NIHSS 评分,异质性检测($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$)后采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($MD=-2.09$,95% $CI=-2.84\sim-1.33$, $P<0.000\ 01$),见图 7。

2.3.6 不良反应:(1)不良反应发生率。9 项研究^[8-9,12-15,17-19] 报告不良反应,Meta 分析结果显示,两组患者不良反应发生率

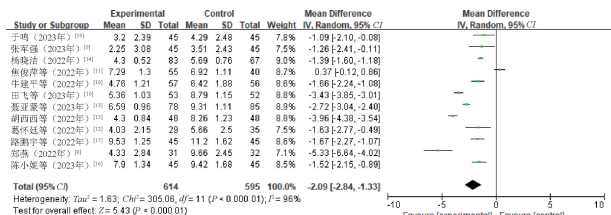


图 7 两组患者 NIHSS 评分比较的 Meta 分析森林图

的差异无统计学意义($RR=1.06$,95% $CI=0.69\sim1.61$, $P=0.80$),见图 8。(2)不良反应分类。依达拉奉右苄醇与阿替普酶联合治疗急性脑梗死的不良反应主要为出血,见表 2。各类别不良反应的样本量较少,进行 Meta 分析意义性不大。

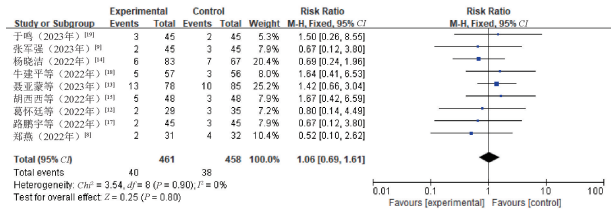


图 8 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

表 2 文献报告的不良反应类别分布(例)

文献	皮肤出血		脑出血		牙龈出血	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
郑燕(2022年) ^[8]	—	—	—	1	—	—
张军强(2023年) ^[9]	—	—	—	1	—	—
葛怀廷等(2022年) ^[12]	—	—	—	1	2	2
杨晓洁(2022年) ^[14]	—	—	—	—	—	—
聂亚蒙等(2023年) ^[13]	—	—	—	—	—	—
胡西西等(2022年) ^[15]	—	1	—	—	1	—
路鹏宇等(2022年) ^[17]	—	—	—	—	—	—
牛建平等(2022年) ^[18]	—	—	—	—	—	—
于鸣(2023年) ^[19]	—	—	2	1	—	—
合计	0	1	2	4	3	2

注:“—”表示无相关病例。

2.4 发表偏倚分析

对总有效率绘制漏斗图,9 项研究均匀分布于中线两侧,本研究结果无明显发表偏倚,见图 9。

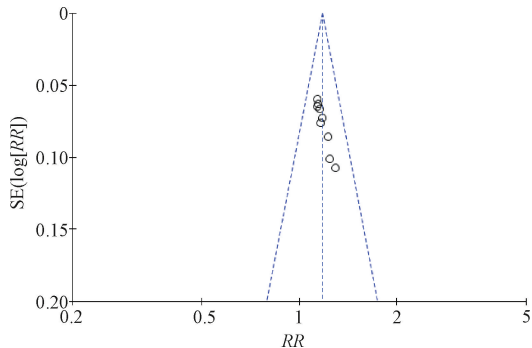


图9 总有效率的漏斗图

3 讨论

阿替普酶可以将血纤蛋白和纤溶酶原结合溶解血栓,同时可以促进血纤蛋白分解酶的合成,是一类强效纤维蛋白溶解药^[20]。依达拉奉右莪醇既能够抑制脑细胞膜氧化,减轻氧自由基对脑细胞的损伤,又可以阻止氧自由基与炎症因子相互作用,改善急性脑梗死患者的临床症状^[21-22]。现有临床报道急性脑梗死患者使用阿替普酶溶栓后合用依达拉奉右莪醇治疗,然而,该方案能否显著改善急性脑梗死患者的预后,同时有无增加患者出血的风险,这类问题需要循证学证据的解答。

本研究系统性评价了依达拉奉右莪醇联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及安全性。结果表明,观察组患者总有效率、痊愈率和显效率高于对照组,NIHSS 评分及无效率低于对照组;两组患者不良反应发生率相近。

本次系统评价的局限性包括组间年龄存在差异、纳入文献质量较低、分配隐藏未使用、样本量偏小等问题。

综上所述,相较于单纯使用阿替普酶溶栓治疗,依达拉奉右莪醇与阿替普酶的联合用药方案用于急性脑梗死患者具有更优的疗效和相当的安全性。本研究为治疗急性脑梗死的新联合用药方案提供了循证学证据。

参考文献

- [1] 高长玉,吴成翰,赵建国,等.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [2] 于慧,于丽君.急性脑梗死的临床治疗进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(22):2863-2865.
- [3] XU L L, GAO Y R, HU M, et al. Edaravone dexborneol protects cerebral ischemia reperfusion injury through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2022, 36(5): 790-800.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [5] 张步环,王宏,贾文霄,等.DTI及DTT技术与NIHSS评分系统在急性脑梗死患者预后评价中的对比研究[J].临床放射学杂志,2014,33(6):812-817.
- [6] 汪洋. Cochrane 偏倚风险评估工具简介[J]. 中国全科医学, 2019, 22(11): 1322.
- [7] 石岩硕,王祁民,邱学佳,等.雷公藤多苷片联合地氯雷他定

- 治疗慢性荨麻疹疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3551-3557.
- [8] 郑燕. rtPA 静脉溶栓后 24 h 内应用依达拉奉右莪醇注射用浓溶液治疗脑梗死的临床价值分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(4): 106-109.
- [9] 张军强. 阿替普酶静脉溶栓后注射依达拉奉右莪醇治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及对血清 TNF- α 、hs-CRP 和 MMP-9 的影响[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023.
- [10] 田飞,戴红波. 阿替普酶溶栓联合依达拉奉右莪醇治疗急性后循环脑梗死疗效及对神经功能相关因子的影响[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(2): 187-191.
- [11] 焦俊萍,鲍军强,王志伟,等.依达拉奉右莪醇对急性脑梗死静脉溶栓后的疗效观察[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(8): 884-889.
- [12] 葛怀廷,魏伟,李聪聪,等.依达拉奉右莪醇对急性缺血性脑卒中患者神经功能及血清炎症因子的影响[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(6): 487-491.
- [13] 聂亚蒙,张小强,冯鹏展,等.依达拉奉右莪醇联合 rt-PA 静脉溶栓治疗超早期急性脑梗死的疗效及对预后的影响[J]. 天津医药, 2023, 51(7): 766-771.
- [14] 杨晓洁. 依达拉奉右莪醇联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者出血性转化及神经功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(8): 1153-1156.
- [15] 胡西西,高灵通,王小丽.依达拉奉右莪醇联合静脉溶栓治疗急性脑梗死 48 例疗效[J]. 药品评价, 2022, 19(19): 1196-1199.
- [16] 陈小妮,谭会会,陈蕊.依达拉奉右莪醇联合溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者的神经功能保护作用及机制研究[J]. 海南医学, 2023, 34(3): 314-318.
- [17] 路鹏宇,刘毅,胡风云.早期静脉溶栓联合依达拉奉右莪醇注射液治疗急性缺血性脑卒中效果观察[J]. 山东医药, 2022, 62(32): 63-66.
- [18] 牛建平,李永芳,王焕婷.依达拉奉右莪醇注射液治疗急性缺血性脑卒中的效果[J]. 河南医学研究, 2022, 31(24): 4545-4548.
- [19] 于鸣. 阿替普酶静脉溶栓后早期注射依达拉奉右莪醇治疗急性脑梗死的疗效及对 MMP-9、OCLN 的影响[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023.
- [20] DEMAERSCHALK B M, KLEINDORFER D O, ADEOYE O M, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2016, 47(2): 581-641.
- [21] 刘前,邓倩,周静,等.依达拉奉右莪醇联合阿托伐他汀治疗老年急性脑梗死的临床疗效及对脑血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 276-279.
- [22] 张颖楠,姜扬,任莉,等.依达拉奉右莪醇静脉滴注对急性前循环脑梗死血管内治疗开通良好患者脑损伤的改善作用[J]. 山东医药, 2021, 61(18): 76-79.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2023-11-12)