

# 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗急性脑梗死的系统评价<sup>△</sup>

石岩硕<sup>1\*</sup>, 要凯青<sup>2</sup>, 曹格溪<sup>1</sup>, 赵建群<sup>1</sup>, 庞国勋<sup>1</sup>, 董占军<sup>1#</sup>(1. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2. 石家庄市藁城区职教中心综合部, 石家庄 052165)



中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)05-0598-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.019

**摘要** 目的:系统评价依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性。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9月),收集依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠(观察组)对比单纯使用丁苯酞氯化钠(对照组)治疗急性脑梗死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研究进行资料提取和质量评价后,应用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 9 项 RCT,共 995 例患者,Meta 分析结果显示,观察组患者总有效率( $RR=1.21, 95\%CI=1.14\sim 1.29, P<0.000\ 01$ )、痊愈率( $RR=1.41, 95\%CI=1.08\sim 1.83, P=0.01$ )和显效率( $RR=1.35, 95\%CI=1.14\sim 1.61, P=0.000\ 5$ )均高于对照组,美国国立卫生研究院卒中量表评分( $MD=-3.08, 95\%CI=-4.23\sim -1.92, P<0.000\ 01$ )和无效率( $RR=0.31, 95\%CI=0.21\sim 0.46, P<0.000\ 01$ )显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者改良 Rankin 量表评分( $MD=-0.47, 95\%CI=-0.97\sim 0.03, P=0.06$ )和不良反应发生率( $RR=0.74, 95\%CI=0.49\sim 1.12, P=0.15$ )的差异无统计学意义。结论:依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗急性脑梗死的临床疗效较单纯使用丁苯酞氯化钠更好,且安全性相当。

**关键词** 依达拉奉右莰醇; 丁苯酞氯化钠; 急性脑梗死; Meta 分析

## Systematic Review on Edaravon Dexborneo Combined with Butylphthalide and Sodium Chloride in the Treatment of Acute Cerebral Infarction<sup>△</sup>

SHI Yanshuo<sup>1</sup>, YAO Kaiqing<sup>2</sup>, CAO Gexi<sup>1</sup>, ZHAO Jianqun<sup>1</sup>, PANG Guoxun<sup>1</sup>, DONG Zhanjun<sup>1</sup>  
(1. Dept. of Pharmacy, Heibei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Gaocheng District Teaching Center of Shijiazhuang, Shijiazhuang 052165, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of edaravon dexborneo combined with butylphthalide and sodium chloride in the treatment of acute cerebral infarction. **METHODS:** PubMed, CBM, CNKI, Wanfang Data and VIP were retrieved to collect randomized controlled trial (RCT) of clinical efficacy and safety of edaravon dexborneo combined with butylphthalide and sodium chloride (observation group) compared with butylphthalide and sodium chloride alone (control group) in the treatment of acute cerebral infarction, the retrieval time was from database establishment to Sept. 2023. After data extraction and quality evaluation, Meta-analysis was carried out by RevMan 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 9 RCT including 995 patients were enrolled. Meta-analysis results showed that the total effective rate ( $RR=1.21, 95\%CI=1.14-1.29, P<0.000\ 01$ ), cure rate ( $RR=1.41, 95\%CI=1.08-1.83, P=0.01$ ) and markedly effective rate ( $RR=1.35, 95\%CI=1.14-1.61, P=0.000\ 5$ ) in the observation group were higher than those in the control group, the National Institute of Health Stroke Scale score ( $MD=-3.08, 95\%CI=-4.23\sim -1.92, P<0.000\ 01$ ) and inefficiency rate ( $RR=0.31, 95\%CI=0.21-0.46, P<0.000\ 01$ ) were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences. There were no significant differences in the modified Rankin scale score ( $MD=-0.47, 95\%CI=-0.97-0.03, P=0.06$ ) and the incidence of adverse drug reactions ( $RR=0.74, 95\%CI=0.49-1.12, P=0.15$ ) between two groups. **CONCLUSIONS:** The clinical efficacy of edaravon dexborneo combined with butylphthalide and sodium chloride in the treatment of acute cerebral infarction is better than that of butylphthalide and sodium chloride alone, and the safety is comparable.

**KEYWORDS** Edaravon dexborneo; Butylphthalide and sodium chloride; Acute cerebral infarction; Meta-analysis

△ 基金项目:2021 年度河北省医学科学研究课题计划(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

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是一种常见的心脑血管急性病症,由脑部血液供应突然中断导致的脑细胞损伤引起,导致脑血液循环障碍,并发生相应的神经系统功能缺失<sup>[1-2]</sup>。ACI 的临床治疗手段主要包括静脉溶栓、神经保护、抗凝、机械取栓等<sup>[3]</sup>。但由于 ACI 采用静脉溶栓和机械取栓的治疗时间窗狭窄且出血性风险较高,故临床实施率较低<sup>[4-5]</sup>。针对错过最佳溶栓或取栓治疗时间窗的 ACI 患者,通常采用抗血小板药、抗凝血药和神经保护剂治疗<sup>[6]</sup>。依达拉奉右莰醇是一种新型神经保护剂,由依达拉奉和右莰醇组成,具有保护脑组织、协同抗氧化和抗炎作用<sup>[7]</sup>。丁苯酞氯化钠具有抗血小板聚集、增强微循环和提高脑功能代谢等作用<sup>[8]</sup>。目前,使用依达拉奉右莰醇与丁苯酞氯化钠联合治疗 ACI 的临床报道逐渐增多,但两药合用能否提高临床疗效、有无增加不良反应风险等问题仍存在争议。以往单个报道样本量较小,缺乏系统性的循证医学证据支持。因此,本研究系统评价了依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠对比单纯使用丁苯酞氯化钠治疗 ACI 的疗效和安全性,以期从循证学角度出发,帮助临床选择更适宜的联合用药方案。

## 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》<sup>[9]</sup> 明确 ACI 诊断标准。①急性起病;②局灶性神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;③影像学检查出现责任病灶/体征持续 24 h;④排除非血管病因;⑤脑 CT 或磁共振成像检查排除脑出血。(2) 研究类型:公开发表的依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗 ACI 的随机对照试验 (RCT),不限语种。(3) 研究对象:与 ACI 诊断标准相符,并经 CT 或磁共振成像检查等证实为 ACI 患者,年龄 18~80 岁。(4) 干预措施:对照组患者给予丁苯酞氯化钠 (200 mL/d) 治疗,观察组患者给予丁苯酞氯化钠 (200 mL/d) 联合依达拉奉右莰醇 (75 mg/d) 治疗,疗程为 10~14 d。(5) 结局指标:①神经功能缺损程度采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评估<sup>[10]</sup>。②日常生活自理能力采用改良 Rankin 评分量表 (mRS) 评估<sup>[11]</sup>。③临床疗效,痊愈,NIHSS 评分减少  $\geq 90\%$ ;显效,NIHSS 评分减少 45%~<90%;有效,NIHSS 评分减少 17%~<45%;无效,NIHSS 评分减少 <17%;总有效率为痊愈率、显效率、有效率之和。④以不良反应发生率作为安全性评价指标。(6) 排除标准:非 RCT;重复发表的文献;综述、会议论文;样本量 <20 例的研究;入院前进行过抗凝及溶栓治疗的患者;全文资料无法搜集的文献。

### 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)、维普数据库 (VIP),时间为从建库开始至 2023 年 9 月。英文检索词包括“Edaravone dexborneol”“Butylphthalide”“Cerebral infarction”“ACI”“Brain infarction”“random”和“blind”;中文检索词包括“依达拉奉右莰醇”“丁苯酞”“急性脑梗死”“脑卒中”“随机”

和“盲法”。

### 1.3 资料提取和质量评价

双人单独进行文献筛选并确定是否纳入本研究,提取文献资料。2 名研究者根据 Cochrane 偏倚风险评估工具<sup>[12]</sup> 进行方法学质量评价,由双人单独评价质量情况,不同意见时加入第 3 名研究者共同判断。

### 1.4 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,采用相对危险度 (RR)、比值比 (OR)、均数差 (MD) 及其 95% CI 表示效应分析统计量。若文献之间无统计学异质性 ( $I^2 \leq 50\%$ ,  $P \geq 0.01$ ), 则用固定效应模型进行分析;若文献之间有统计学异质性 ( $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.01$ ), 则用随机效应模型进行分析<sup>[13]</sup>。采用森林图标识各数据的分析结果,采用倒漏斗图评估发表偏倚结果<sup>[14]</sup>。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的基本信息

最终纳入 9 篇 RCT 文献<sup>[15-23]</sup>, 文献筛选流程见图 1。9 项临床 RCT 研究汇总病例 995 例 (观察组 494 例, 对照组 501 例); 观察组最小样本量为 30 例, 最大样本量为 100 例; 观察组与对照组患者均采用丁苯酞氯化钠注射液抗血小板治疗 (200 mL/d) 配合基础治疗, 在此基础上观察组患者联合应用依达拉奉右莰醇 (70 mg/d) 治疗 10~14 d, 见表 1。

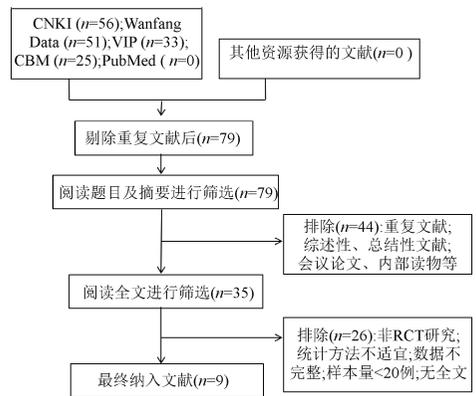


图 1 文献筛选流程

### 2.2 纳入研究的偏倚风险评价

本研究所纳入 9 项研究中, 5 项使用随机分组方法 (2 项<sup>[22-23]</sup> 使用随机数字表法, 3 项<sup>[17-18, 21]</sup> 使用随机分组法), 3 项<sup>[16, 19-20]</sup> 按照治疗方案分组, 1 项<sup>[15]</sup> 未提及分组方法; 所有研究均未提及盲法, 数据报告完整。纳入研究的偏倚风险评价见图 2。

### 2.3 有效性的 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率: 共 8 项研究<sup>[15-21, 23]</sup> 比较了两组患者的总有效率, 系统评价结果表明, 观察组患者的总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $RR = 1.21$ ,  $95\% CI = 1.14 \sim 1.29$ ,  $P < 0.000 01$ ), 见图 3。

2.3.2 痊愈率: 共 5 项研究<sup>[16-17, 19, 21, 23]</sup> 比较了两组患者的痊愈率, 系统评价结果表明, 观察组患者的痊愈率显著高于对照

表 1 纳入研究的基本信息

文献	样本量		干预措施		结局指标	疗程/d	分组方法
	观察组	对照组	观察组	对照组			
叶贵方(2022年) <sup>[15]</sup>	30	30	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①③④⑤⑧	14	未提及
叶云(2023年) <sup>[16]</sup>	30	30	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①②③④⑤⑦	14	按治疗方案分组
孙玉娇(2022年) <sup>[17]</sup>	82	77	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①②③④⑤⑥	10	随机分组法
陆欢欢(2022年) <sup>[18]</sup>	39	39	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①③④⑤⑦	14	随机分组法
李一才等(2023年) <sup>[19]</sup>	100	100	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①②③④⑤⑥⑦	14	按治疗方案分组
马冬娇等(2022年) <sup>[20]</sup>	64	76	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①③④⑤⑦⑧	14	按治疗方案分组
冯学才(2023年) <sup>[21]</sup>	46	46	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①②③④⑤⑦⑧	10~14	随机分组法
高福寿(2022年) <sup>[22]</sup>	50	50	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	⑦⑧	10	随机数字表法
黄启伟等(2023年) <sup>[23]</sup>	53	53	依达拉奉右苄醇+丁苯酞氯化钠	丁苯酞氯化钠	①②③④⑤⑦⑧	14	随机数字表法

注:①总有效率;②痊愈率;③显效率;④有效率;⑤无效率;⑥不良反应发生率;⑦NIHSS评分;⑧mRS评分。

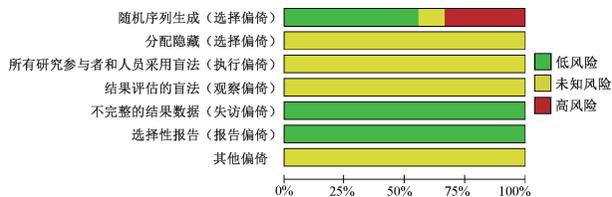


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

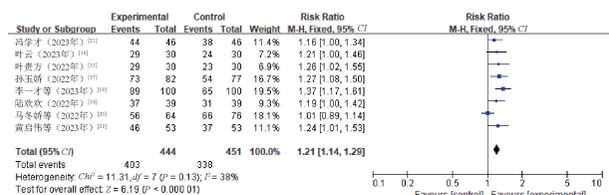


图 3 总有效率的 Meta 分析

组,差异有统计学意义 ( $RR = 1.41, 95\% CI = 1.08 \sim 1.83, P = 0.01$ ),见图 4。

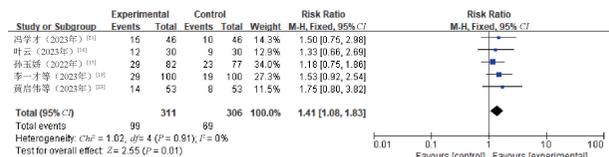


图 4 痊愈率的 Meta 分析

2.3.3 显效率:共 8 项研究<sup>[15-21,23]</sup>比较了两组患者的显效率,系统评价结果表明,观察组患者的显效率显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $RR = 1.35, 95\% CI = 1.14 \sim 1.61, P = 0.0005$ ),见图 5。

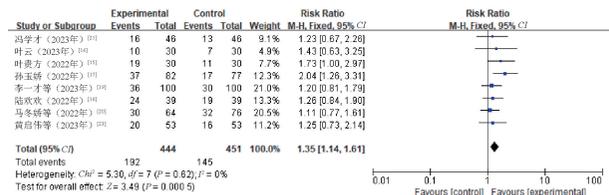


图 5 显效率的 Meta 分析

2.3.4 无效率:共 8 项研究<sup>[15-21,23]</sup>比较了两组患者的无效率,系统评价结果表明,观察组患者的无效率显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $RR = 0.31, 95\% CI = 0.21 \sim 0.46, P <$

0.0001),见图 6。

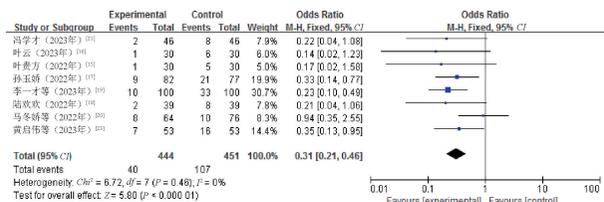


图 6 无效率的 Meta 分析

2.3.5 NIHSS 评分:共 7 项研究<sup>[16,18-23]</sup>比较了两组患者的 NIHSS 评分,系统评价结果表明,观察组患者的 NIHSS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $MD = -3.08, 95\% CI = -4.23 \sim -1.92, P < 0.0001$ ),见图 7。

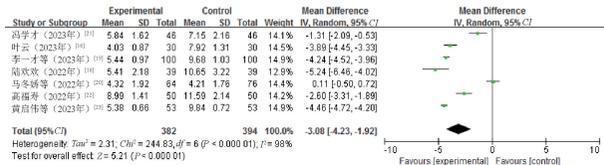


图 7 NIHSS 评分的 Meta 分析

2.3.6 mRS 评分:共 5 项研究<sup>[15,20-23]</sup>比较了两组患者的 mRS 评分,系统评价结果表明,观察组与对照组患者的 mRS 评分比较,差异无统计学意义 ( $MD = -0.47, 95\% CI = -0.97 \sim 0.03, P = 0.06$ ),见图 8。

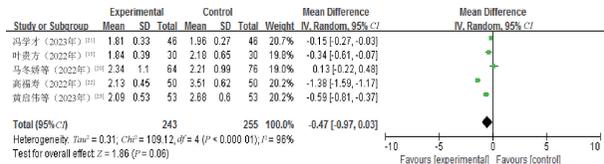


图 8 mRS 评分的 Meta 分析

2.4 安全性的 Meta 分析结果

2.4.1 不良反应发生率:共 4 项研究<sup>[17,19,21,23]</sup>比较了两组患者的不良反应发生率,系统评价结果表明,观察组与对照组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $RR = 0.74, 95\% CI = 0.49 \sim 1.12, P = 0.15$ ),见图 9。

2.4.2 不良反应类型:依达拉奉右苄醇与丁苯酞氯化钠联合治疗 ACI 的不良反应用于主要为胃肠道反应、发热和肝功能降低,见表 2。各类不良反应的样本量较少,且数量无较大差异,进

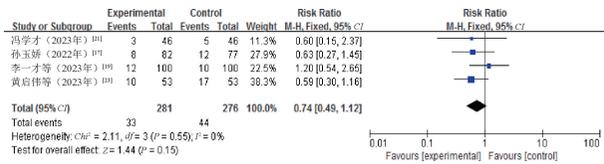


图9 不良反应发生率的 Meta 分析

表2 两组患者各类不良反应分类发生情况(例)

文献	胃肠道反应		发热		肝功能异常	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
孙玉娇(2022年) <sup>[17]</sup>	—	—	—	—	8	12
李一才等(2023年) <sup>[19]</sup>	4	5	3	2	—	—
冯学才(2023年) <sup>[21]</sup>	2	3	—	—	1	1
黄启伟等(2023年) <sup>[23]</sup>	6	7	4	5	—	—
合计	12	15	7	7	9	13

注：“—”表示无相关病例。

行 Meta 分析意义不大。由此可见,观察组与对照组患者各类不良反应的发生情况相似。

### 2.5 发表偏倚分析

绘制依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗 ACI 与丁苯酞氯化钠单药治疗 ACI 的总有效率的漏斗图,纳入的 8 项研究分布于漏斗图中线两侧,漏斗图中存在不对称,提示可能存在发表偏倚,见图 10。

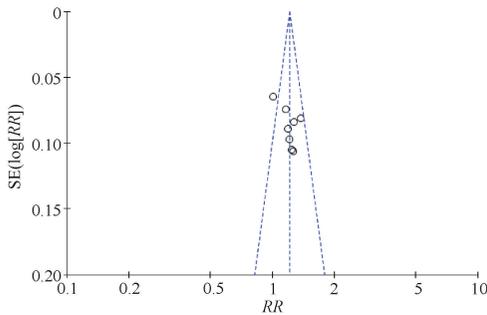


图10 总有效率的漏斗图

## 3 讨论

丁苯酞是一种血小板聚集抑制剂,同时可以提高脑血管中一氧化氮和前列环素水平,不仅能增加脑组织微血管数量,增加脑缺血区的血流灌注,改善脑微循环,还能通过保护线粒体和抗缺血后炎症反应,抑制神经细胞凋亡,延缓病情进展<sup>[24]</sup>。依达拉奉右莰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 ACI 患者的临床症状<sup>[25-26]</sup>。现有临床报道 ACI 患者使用丁苯酞氯化钠后加用依达拉奉右莰醇治疗,在提高疗效的同时未增加患者不良反应发生的风险。但是,目前该联合用药方案多为单中心研究,尚无循证学证据支持。

本研究系统性评价了依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗 ACI 的疗效和安全性。与单纯使用丁苯酞氯化钠相比,依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗的总有效率、痊愈率和显效率均明显提高,NIHSS 评分和无效率明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗方案的不良反应发生率、mRS 评分相近,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本次系统评价的局限性:(1)纳入的部分文献未具体描述

随机分配方法,所有文献均未提及盲法和分配隐藏,文献质量较低;(2)病例随访周期较短,为 10~14 d;(3)样本量偏小,最少为 30 例/组,最多为 100 例/组。

综上所述,与丁苯酞氯化钠单药治疗相比,依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠治疗 ACI 的疗效更优,且安全性相当。本研究为治疗 ACI 的新联合用药方案提供了循证学证据。

## 参考文献

- RIGUAL R, FUENTES B, DEZ-TEJEDOR E. Management of acute ischemic stroke [J]. Med Clin (Barc), 2023, 161(11): 485-492.
- 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 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.
- 张然, 田浩林, 王丽婷, 等. 静脉溶栓及血管内治疗急性脑梗死的国内研究进展 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(11): 1916-1920.
- HASNAIN M G, ATTIA J R, AKTER S, et al. Effectiveness of interventions to improve rates of intravenous thrombolysis using behaviour change wheel functions: a systematic review and meta-analysis [J]. Implement Sci, 2020, 15(1): 98.
- ZHANG X M, YU Y W, JIANG L J, et al. The risk factors of early hemorrhage after emergency intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5): 5706-5713.
- 康力, 张少禹, 赵贞霞, 等. 溶栓时间窗外急性脑梗死患者治疗进展 [J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(12): 1484-1486.
- XU L L, GAO Y R, HU M, et al. Edaravone dextran protects cerebral ischemia reperfusion injury through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2022, 36(5): 790-800.
- HUANG S, HE Q Y, SUN X, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial omi/HtrA2-mediated apoptosis [J]. Curr Neurovasc Res, 2023, 20(1): 101-111.
- 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.
- ABECASSIS I J, ALMALLOUHI E, CHALHOUB R, et al. Outcomes after endovascular mechanical thrombectomy for low compared to high National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): a multicenter study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023, 225: 107592.
- LIU F, TSANG R C, ZHOU J, et al. Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(9): 105033.
- ZHU L L, YANG Z Y, DENG H Y, et al. Citation of updated and co-published Cochrane Methodology Reviews [J]. Syst Rev, 2023, 12(1): 120.
- 李欣欣, 张宁, 李叔宝, 等. 麝香保心丸联合常规西药治疗稳定型心绞痛的 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(3): 270-276.

(下转第 605 页)