

大黄提取物治疗脑出血的有效性和安全性的 Meta 分析[△]

张心笛^{1,2,3,4*}, 唐涛^{1,2,3,4}, 郑斐⁵, 王杨^{1,2,3,4}, 胡恩^{1,2,3,4#} (1. 中南大学湘雅医院中西医结合科, 长沙 410008; 2. 国家中医药管理局重点研究室(中医肝藏象), 长沙 410008; 3. 中医肝藏象湖南省重点实验室, 长沙 410008; 4. 中南大学湘雅医院国家老年疾病临床医学研究中心, 长沙 410008; 5. 湖南中医药大学中西医结合学院, 长沙 410008)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1235-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.017



摘要 目的:评价大黄提取物用于脑出血治疗的临床疗效和安全性。方法:检索中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等数据库中建库至 2023 年 8 月 7 日公开发表的大黄提取物治疗脑出血的随机对照试验,由 2 名研究者按照纳入和排除标准独立进行文献筛选、资料提取,根据 Cochrane 系统评价手册和 Jadad 量表对纳入研究进行偏倚风险评价,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析和质量评价,并对结局指标的证据质量进行 GRADE 评价。结果:共纳入 6 项研究,总样本量为 389 例,其中对照组(常规西医基础治疗,或增加针灸、康复、不含大黄的中医辨证施治)186 例,观察组(大黄提取物联合西医基础治疗)203 例。Meta 分析结果显示,观察组方案在降低治疗 14 d 后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分($MD=-4.53, 95\%CI=-5.49\sim-3.57, P<0.000\ 01$)、治疗 30 d 后的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995)($MD=-3.32, 95\%CI=-4.84\sim-1.80, P<0.000\ 1$)方面优于对照组方案,差异均有统计学意义;安全性方面,所纳入研究未发生显著的严重不良反应,两组患者电解质紊乱发生率的差异无统计学意义($RR=0.50, 95\%CI=0.19\sim1.35, P=0.17$)。结论:现有研究结果表明,在西医对症治疗基础上加用大黄提取物,可降低脑出血患者的 NIHSS 评分、临床神经功能缺损程度评分(1995),且不增加不良反应发生风险。但受纳入研究质量的限制,上述结论尚需开展更多高质量研究进一步验证。

关键词 大黄提取物; 脑出血; 系统评价; Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of *Rheum Pabnatum* Extract in the Treatment of Cerebral Hemorrhage[△]

ZHANG Xindi^{1,2,3,4}, TANG Tao^{1,2,3,4}, ZHENG Fei⁵, WANG Yang^{1,2,3,4}, HU En^{1,2,3,4} (1. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; 2. Key Laboratory of National Administration of Traditional Chinese Medicine (Traditional Chinese Medicine Liver Visceral Manifestation), Changsha 410008, China; 3. Hunan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Liver Visceral Manifestation, Changsha 410008, China; 4. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; 5. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy and safety of *Rheum pabnatum* extract in the treatment of cerebral hemorrhage. **METHODS:** Randomized controlled trials on *Rheum pabnatum* extract in the treatment of cerebral hemorrhage published from the establishment of the database to Aug. 7th, 2023 were retrieved from CNKI, VIP, Wanfang Data, CBM, PubMed, Embase and the Cochrane Library databases, literature screening and data extraction were conducted by two researchers independently in accordance with the inclusion and exclusion criteria, the Cochrane for systematic reviews and Jadad scale were used to perform risk of bias assessment on the enrolled studies, RevMan 5.3 software was used to perform Meta-analysis and quality evaluation, and GRADE evaluation on the evidence quality

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82174259);湖南省中医药管理局重点项目(No. 2021032);湖南省重点研发项目(No. 2022SK2015);湖南省自然科学基金资助项目(No. 2023JJ30466);博士后基金(No. 2022M711130);湖南省中医药管理局中医科研计划一般项目(No. B2024113)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗脑病。E-mail:238111161@csu.edu.cn

通信作者:助理研究员。研究方向:中西医结合治疗脑病。E-mail:znxyhe@csu.edu.cn

of outcome indicators were performed. RESULTS: A total of 6 studies were enrolled, with a sample size of 389 cases, including 186 cases in the control group (basic treatment of conventional Western medicine, or addition of acupuncture and moxibustion, rehabilitation, and traditional Chinese medicine treatment without *Rheum pabnatum*) and 203 cases in the observation group (*Rheum pabnatum* extract combined with basic treatment of Western medicine). Meta-analysis indicated that the observation group regimen had better effects in reducing the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score after 14 d of treatment ($MD = -4.53, 95\% CI = -5.49 - -3.57, P < 0.000 01$) and the Clinical Neurological Deficit Scale of Stroke Patients (1995) score after 30 d of treatment ($MD = -3.32, 95\% CI = -4.84 - -1.80, P < 0.000 1$) than those of the control group, with statistically significant differences. In terms of safety, no significant severe adverse drug reactions occurred in the enrolled studies, and the difference in the incidence of electrolyte disturbance between two groups was not statistically significant ($RR = 0.50, 95\% CI = 0.19 - 1.35, P = 0.17$). CONCLUSIONS: Results of the available studies suggest that *Rheum pabnatum* extract based on Western symptomatic treatment can reduce the NIHSS score and the Clinical Neurological Deficit Scale (1995) score in patients with cerebral haemorrhage, without increasing the risk of adverse drug reactions. However, limited by the quality of the enrolled studies, the above conclusions need to be further validated by conducting more high-quality studies.

KEYWORDS *Rheum pabnatum* extract; Cerebral hemorrhage; Systematic review; Meta-analysis

脑出血占脑卒中的10%~20%,是致死率最高的脑卒中亚型^[1-2]。脑出血的年发病率为12~15/10万人,早期死亡率为30%~40%,近80%的患者在半年后仍无法自理,给家庭和社会带来了沉重的负担^[3-4]。目前临床研究结果显示,内、外科治疗均未能显著改善脑出血患者的功能预后,因此,亟需探究更加有效的治疗手段^[5-7]。

中医药治疗脑出血历史悠久。从《金匱要略·中风历节病脉证并治第五》制风引汤,到金元时期张元素、刘完素的三化汤、三一承气汤,至当代王永炎院士的星萎承气汤、国医大师周仲瑛的凉血通瘀方等诸方,大黄在脑出血中用药频率居首,是毫无争议的治中风第一要药^[8-9]。大黄性沉降下行,其用走而不守。《神农本草经》称其“下瘀血,血闭,寒热”,直中脑出血急性期“风、火、痰、瘀”互结的病机关键。不但“借道阳明”,下风、火、痰、瘀之实邪,更挽气血之逆势,截阴液之虚损:(1)以通降阳明之功,直折肝气暴逆之势,令血不复暴上充脑、溢脉成瘀;(2)借通导阳明之力,给瘀、热之邪以出路,使热不致煎灼津液,瘀不致变生痰水、扰乱气机;(3)借泻下阳明之功,使腑气复畅,脉络通达,气血四布,半身不遂诸症解。基础研究发现,大黄在脑出血后发挥止血、脱水、缩减脑血肿体积、保护血脑屏障、抗氧化应激、抑制炎症反应及细胞凋亡等多重作用^[10-11]。研究结果显示,大黄可减轻脑出血患者的脑水肿、神经功能缺损,降低病死率并改善自理能力^[12]。但目前大黄治疗脑出血的临床研究所纳入的样本量均较少、质量较低。因此,基于单一、小样本量、低质量的临床研究无法对大黄在脑出血中的疗效进行可靠判断。本研究通过收集大黄治疗脑出血的随机对照试验(RCT),对大黄的临床疗效和安全性进行Meta分析,通过合并多个临床研究数据,对大黄治疗脑出血的临床疗效进行系统评价,总结目前研究的不足,为临床用药选择提供有效参考和客观证据支持,为后续临床研究的开展提供借鉴和指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:所纳入研究均为RCT,无论是否使用盲法。

(2)研究对象:入选患者均符合《各类脑血管疾病诊断要点(1995)》中脑出血的诊断标准^[13],不限制年龄、性别、种族,能遵医嘱完成相关检查、治疗。(3)干预措施:对照组采用常规西医基础治疗,主要措施包括绝对卧床、低流量吸氧、保持呼吸道通畅、控制血压、脱水降颅压、维持水与电解质平衡、营养支持等,或增加针灸、康复、不含大黄的中医辨证施治;观察组在对照组基础上给予大黄提取物口服或鼻饲。(4)结局指标:①美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;②脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995);③电解质紊乱发生率。(5)排除标准:①由其他原因如脑外伤、脑肿瘤、血管畸形或血液病引起的脑出血;②综述、系统评价、评论或动物实验及研究内容不吻合的文献;③研究不一致,非临床RCT研究;④无以上结局指标;⑤无法获取全文、缺乏基本信息及未提供原始数据;⑥研究方法不吻合,干预措施不一致;⑦重复发表或数据重复。

1.2 检索策略

利用计算机检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、the Cochrane Library等中英文数据库,检索时间均为建库至2023年8月7日,检索策略为“主题词+下位词+自由词”或“主题词+自由词”。英文检索以“cerebral hemorrhage”“rheum officinale”和“randomized controlled”为主题词,中间用“AND”连接;中文检索词以“脑出血”“大黄”和“随机对照试验”为主题词,中间用“AND”连接,建立大黄治疗脑出血的临床疗效数据库。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取并进行交叉核对,有分歧时交由第3名研究者评判。汇总后的文献先通过Endnote软件剔除重复文献,后人工筛选去除重复,并通过阅读题目、摘要排除研究内容不吻合的研究,最后全文阅读可能符合纳入标准的文献,判断是否最终纳入。建立Excel资料提取表,提取的内容包括纳入文献的来源(第一作者、发表年份)、研究方法、总样本量、基线特征(性别、

年龄、病程)、干预措施、对照组措施、入选标准、结局指标及P值。

1.4 文献质量评价

由2名研究者根据Cochrane手册和改良Jadad量表进行风险偏倚评估。Cochrane风险偏倚评价工具包括随机分配方法、分配方案隐藏、受试者和干预者的盲法、结局评估中的盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚来源,对纳入研究的7个方面进行系统评价,做出“高风险”“未知风险”或“低风险”的判断,有分歧则协商解决。改良Jadad量表计分法按文献随机序列产生、分配隐藏、盲法及是否描述研究参与者撤出或退出详情等评分,总分4~7分为高质量研究,1~3分为低质量研究。通过以上2种方法可除去质量较低的研究,保证Meta分析的可靠性。

1.5 GRADE评价

对纳入的结局指标进行GRADE评价,以评估结局指标的证质量。通过研究偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚等影响证质量的因素进行质量评级,高质量、中等质量、低质量、极低质量分别为不降级、降1级、降2级和降3级。

1.6 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行统计分析。连续型变量如NHSS评分、脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)以均数差(MD)及其95%CI为效应指标,二分类变量如电解质紊乱发生率以相对危险度(RR)和95%CI为效应指标,概率 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 I^2 和Q统计量检验文献的异质性, $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$,提示有异质性,采用亚组分析、敏感性分析或Meta回归分析异质性产生的原因,若未找出,则采用随机效应模型进行合并,并谨慎解释研究结果;若 $I^2 < 50\%$, $P \geq 0.1$,采用固定效应模型。

2 结果

2.1 文献检索流程与结果

根据已制定的检索策略,共检索到文献387篇,其中中文

文献345篇,英文文献42篇;排除重复文献91篇,阅读题目和摘要去除系统评价、评论、动物实验57篇,以及研究内容不吻合的文献221篇;进一步阅读全文排除非RCT、研究设计不严谨、缺乏基本信息或研究方法不吻合的文献6篇,以及结局指标不一致、数据重复的文献6篇;最终6篇文献被纳入Meta分析,见图1。

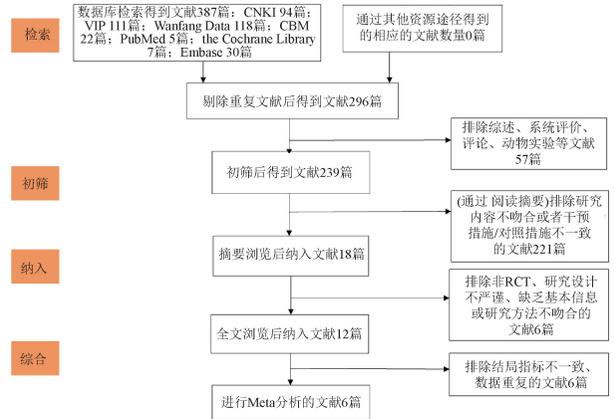


图1 文献检索流程与结果

2.2 纳入文献的基本特征

6项RCT研究^[14-19]发表于2005—2020年,涉及受试者389例(观察组203例,对照组186例),单项研究样本量为40~100例,治疗周期为10~28d。所有研究均对年龄、性别等基线特征进行了描述,两组患者基线可比。纳入研究的基本特征见表1。其中2项研究^[14,19]的结局指标包括治疗30d后的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995),2项研究^[16-17]的结局指标包括治疗14d后的NHSS评分,2项研究^[15,17]的结局指标包括电解质紊乱发生率;治疗7d后的NHSS评分、治疗90d后的NHSS评分、治疗14d后的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分、治疗90d后的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分各仅有1项研究报告,无法进行Meta分析。

表1 纳入研究的基本特征

文献	样本量		性别(男性/女性)/例		平均年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)		干预措施		疗程/d	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
丁永宏等(2015年) ^[14]	40	40	22/18	24/16	54.40±8.70	56.87±11.10	对照组措施+大黄颗粒10g	西医基础治疗	10	①
方永军(2008年) ^[15]	20	20	9/11	8/12	53.95±8.00	53.30±9.15	对照组措施+大黄粉5~10g	术后+西医基础治疗	10	③
龚君君(2020年) ^[16]	50	50	31/19	30/20	61.37±4.61	62.41±4.65	对照组措施+大黄颗粒10g	针灸+西医基础治疗	15	②
谢桂等(2020年) ^[17]	30	30	23/7	22/8	63.20±8.90	63.60±8.20	对照组措施+大黄颗粒5~10g	早期康复训练+西医基础治疗	14	②③
张琦祺等(2011年) ^[18]	33	31	21/12	19/12	62.64±11.26	65.61±9.23	对照组措施+生大黄颗粒6g	西医基础治疗	21	②
张显彬(2005年) ^[19]	30	15	16/14	7/8	55.90±8.35	56.30±8.89	对照组措施+大黄3~30g水煎	中药辨证(无大黄)+西医基础治疗	28	①

注:①治疗30d后的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995);②治疗14d后的NHSS评分;③电解质紊乱发生率。

2.3 纳入研究的质量偏倚评价

根据Cochrane手册进行文献质量评价,偏倚风险见图2。随机分配方面,2项研究^[14,17]采用随机数字表法,评为“低风险”;1项研究^[18]按“入组先后随机分组”,被评为“高风险”;其余3项研究仅提及随机对照,但未描述随机分配方法,评为“未知风险”。分配隐藏方面,所纳入研究均未提及,评为“未知风险”。盲法方面,纳入研究均未使用,评为“高风险”。选择性报告方面,纳入研究的结局指标均汇报无遗漏,评为“低

风险”。数据完整性方面,1项研究^[15]病例治疗后有脱落,去掉失访人群后,最终纳入分析的人群基线平衡但评为“低风险”;其余研究病例全部报告,评为“低风险”。所有研究没有其他偏倚的来源,评为“低风险”。纳入研究的Jadad量表评分见表2,其中 ≥ 4 分的高质量研究有2项^[14,17], ≤ 3 分的低质量研究4篇^[15-16,18-19]。

2.4 发表偏倚分析

各结局指标纳入研究数量均为2项,故不适合通过漏斗图

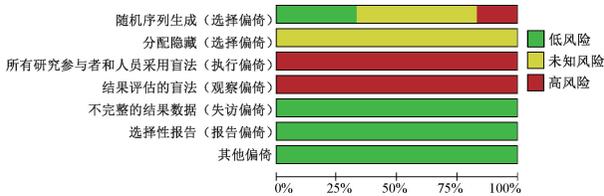


图2 纳入研究的偏倚风险比例

表2 纳入研究的Jadad量表评分(分)

文献	随机	分配隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad量表总分
丁永宏等(2015年) ^[14]	2	1	0	1	4
方永军(2008年) ^[15]	1	1	0	1	3
龚君君(2020年) ^[16]	1	1	0	1	3
谢桂等(2020年) ^[17]	2	1	0	1	4
张琦祺等(2011年) ^[18]	0	1	0	1	2
张显彬(2005年) ^[19]	1	1	0	1	3

表3 结局指标的GRADE证据质量评级

结局指标	研究数量/项	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量等级
治疗14 d后的NIHSS评分	2	降1级 ^a	降1级 ^b	不降级	降1级 ^c	降1级 ^d	极低
治疗30 d后的卒中患者临床神经功能缺损程度评分	2	降1级 ^a	降1级 ^b	不降级	降1级 ^c	降1级 ^d	极低
电解质紊乱发生率	2	降1级 ^a	不降级	不降级	降1级 ^c	降1级 ^d	极低

注:“a”表示分配隐藏、盲法存在偏倚;“b”表示异质性较大, $I^2>50\%$;“c”表示样本量小;“d”表示发表偏倚。

提取物可显著降低患者的NIHSS评分,差异有统计学意义($MD=-4.53, 95\%CI=-5.49\sim-3.57, P<0.00001$),见图3。

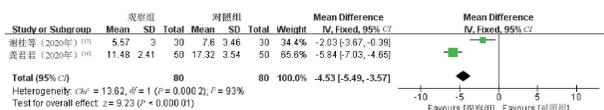


图3 治疗14 d后的NIHSS评分的Meta分析森林图

2.6.2 治疗30 d后的卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995):2项研究^[14,19]报告了治疗30 d后的卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995),证据等级为极低,共纳入患者125例。各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=83\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者治疗30 d后的卒中患者临床神经功能缺损程度评分低于对照组,差异有统计学意义($MD=-3.32, 95\%CI=-4.84\sim-1.80, P<0.0001$),见图4。

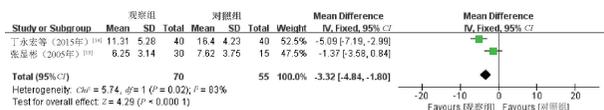


图4 治疗30 d后的卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995)的Meta分析森林图

2.6.3 电解质紊乱发生率:2项研究^[15,17]报告了治疗后电解质紊乱发生率,证据等级为极低,共纳入患者100例。各研究间具有较好的同质性($P=0.69, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患者电解质紊乱发生率的差异无统计学意义($RR=0.50, 95\%CI=0.19\sim1.35, P=0.17$),表明在西医基础治疗基础上加用大黄提取物未增加患者的电解质紊乱发生风险,见图5。

3 讨论

本次Meta分析的结果表明,对于脑出血患者,在西医基础

来评估发表偏倚。本研究较为全面地对主流中英文数据库进行检索,增加“下位词”和“自由词”等扩大检索范围,并进一步搜索中国临床试验注册中心、美国临床试验注册网以期纳入未发表的临床研究数据。但由于纳入文献均为中文,且部分结局指标样本量过少,故可能存在发表偏倚。

2.5 GRADE评价结果

对纳入的结局指标进行GRADE评价,所有结局指标的证

2.6 Meta分析的结果

2.6.1 治疗14 d后的NIHSS评分:2项研究^[16-17]报告了治疗14 d后的NIHSS评分,证据等级为极低,共纳入患者160例。各研究间异质性较大($P=0.0002, I^2=93\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果表明,观察组患者治疗14 d后的NIHSS评分低于对照组,提示相较于西医基础治疗,加用大黄

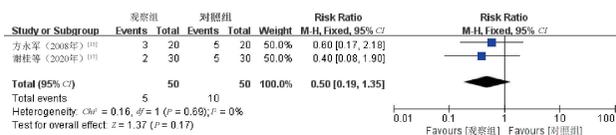


图5 电解质紊乱发生率的Meta分析森林图

治疗的基础上联合应用大黄提取物可降低治疗14 d后的NIHSS评分和治疗30 d后的卒中患者临床神经功能缺损程度评分(1995),改善认知功能和神经功能,帮助恢复意识和提高日常活动的运动能力,提升后期生活质量;安全性方面,联合应用大黄提取物未增加电解质紊乱的发生风险,故推荐大黄提取物用于脑出血的治疗。

本研究的局限性:(1)纳入研究数量较少且质量较低,均未提及盲法、分配隐藏,故可能存在选择、测量等偏倚,影响研究可靠性;(2)仅有1/3的文献正确描述并使用随机分配方法,随机化难以得到保证;(3)结局指标纳入研究少,缺乏大样本研究,异质性较高;(4)观察组用药的剂型、剂量、频次不同,大黄有效成分含量不详,亦增加异质性;(5)对照组干预措施不统一;(6)部分研究未进行后期随访,远期疗效不清;(7)不同研究结局指标不一致;(8)观察指标缺乏中医评价指征,二便、舌脉象等特征变化未纳入疗效评估。

虽然本研究纳入的文献较少,样本量不足,证据等级有限,但同时,本研究通过对前期大黄提取物相关临床研究的检索和综合,概括总结目前研究设计的局限性,也为后续临床研究的设计和

实施提供了有益借鉴,为脑出血预后判断指标的统一提供了可参考经验。

下一步有待设计并开展严谨规范的大样本RCT临床研究予以证实;明确随机方法,实施分配隐藏及盲法,规范纳入与排除标准、干预措施,统一研究用药;确立公认的结局指标,增设

(下转第1246页)