

学科新探

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.09.005

红花黄色素对急性脑梗死患者血液流变学影响的 Meta 分析

时 钦¹, 范 涛², 杨继兵³

1. 南京中医药大学研究生院(江苏 南京 210046); 2. 江苏省江阴市中医院神经内科(江苏 江阴 214400); 3. 南京中医药大学第一临床医学院(江苏 南京 210046)

【摘要】 目的 系统评价红花黄色素对急性脑梗死患者血液流变学的改善作用。**方法** 通过全面检索与红花黄色素治疗急性脑梗死相关的临床随机对照试验研究,运用 Cochrane 图书馆的系统评价方法,对所纳入的文献进行质量评价,采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析,采用 TSA 0.9 软件进行序贯分析。**结果** ①9 项随机对照试验被纳入系统评价,涉及患者 780 例。②Meta 分析结果表明,红花黄色素有助于降低急性脑梗死患者的血浆黏度[$OR = -0.17, 95\% CI(-0.27, -0.06), P < 0.00001$],改善红细胞压积水平[$OR = -2.27, 95\% CI(-3.36, -1.18), P < 0.00001$],敏感性分析及 TSA 序贯分析均证实结果可信。③红花黄色素在降低急性脑梗死患者纤维蛋白原水平方面,并未显示出特殊优势[$OR = -0.60, 95\% CI(-1.52, 0.33), P < 0.00001$],仍需进一步验证。**结论** 现有证据显示,红花黄色素可以明显改善急性脑梗死患者的血浆黏度,降低红细胞压积,纠正血液高黏状态。

【关键词】 红花黄色素;急性脑梗死;血液流变学;系统评价;Meta 分析;序贯分析

Effects of safflow yellow on hemorheology of patients with acute cerebral infarction: a Meta-analysis with trial sequential analysis

SHI Qin¹, FAN Tao², YANG Ji-bing³

1. Postgraduate School, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, 210046; 2. Department of Neurology, Jiangyin Hospital of Chinese Medicine, Jiangsu, 214400; 3. The First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, 210046

Abstract: Objective To systematically assess the effects of safflow yellow on hemorheology of patients with acute cerebral infarction. **Methods** A comprehensive search was preformed on relevant randomized controlled trials(RCTs) which investigated the effects of safflow yellow on hemorheology of patients with acute cerebral infarction. Systematic evaluational methods offered by Cochrane Library were used to evaluate those included literature. Then Meta-analysis and trial sequential analysis were performed by software RevMan 5.3 and TSA 0.9 respectively. **Results** ①Totally 9 RCTs which involved 780 participants were included in system evaluation. ②The Meta-analysis results well suggested that safflow yellow effectively reduced the plasma viscosity(PV) [$OR = -0.17, 95\% CI(-0.27, -0.06), P < 0.00001$], and improved the hematokrit(HCT) [$OR = -2.27, 95\% CI(-3.36, -1.18), P < 0.00001$]. Sensitivity analysis and TSA sequential analysis confirmed the credibility of the results. ③There was no obvious difference on fibrinogen degree between groups [$OR = -0.60, 95\% CI(-1.52, 0.33), P < 0.00001$], which needed further validation. **Conclusion** Safflow yellow could improve the plasma viscosity and hematokrit of patients with acute cerebral infarction, which corrected the blood viscous state.

Keywords: safflow yellow; acute cerebral infarction; hemorheology; system evaluation; Meta-analysis; trial sequential analysis

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种缺血性脑血管疾病,具有起病急、致残率和病死率高的特点。急性脑梗死的发生与血黏度增加、血纤维蛋白原水平升高、血小板聚集功能增强呈线性正相关^[1]。因此,在急性脑梗死的治疗中,降低血黏度及血液的高

凝状态、降低血清纤维蛋白原水平、抗血小板聚集、改善脑血液循环具有重要的临床意义。红花黄色素(safflow yellow, SY)是从中药红花中提取的有效成分,属水溶性黄酮中查尔酮类物质^[2]。红花黄色素中含量最高的活性成分为羟基红花黄色素 A^[3],其可扩张血管,改善血液黏滞状态,降低血管阻力,促进血液循环,抑制血小板聚集,提高纤溶酶活性,减少血栓形成,抑制自由基产生^[4]。本文采用 Meta 分析的方法,对注射用红花黄色素治疗急性脑梗死的临床研究资料进行合并分析,以期在较大样本量下再评价其对血液流变学

[作者简介] 时钦,女,硕士生,主治医师,主要从事中医神经内科临床研究工作

[通讯作者] 杨继兵,博士,副教授,硕士生导师,副主任医师。

E-mail:126xn@163.com

的改善效果。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 符合急性脑梗死诊断标准^[5],并经CT和(或)MRI检查排除脑出血者;发病14天以内,年龄18岁以上,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组治疗药物为红花黄色素注射液,包括不同厂家生产的剂量不同但原材料相同的制剂。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为血浆黏度、红细胞压积(HCT)、纤维蛋白原(FIB)。

1.2 排除标准 ①专家评述、书信、会议纪要等非临床研究类文献;②重复发表的文献;③试验无对照组或非随机分组的文献;④以动物或组织细胞为研究对象的文献;⑤未明确给药方法及给药剂量的文献。

1.3 资料检索 ①数据库选择: Cochrane 图书馆中 Cochrane 系统评价资料库和 Cochrane 临床对照试验中心注册库,中国期刊全文数据库(CNKI),中国生物医学文献数据库,万方数据库,维普数据库,以及 Pubmed、Medline、EMBase 数据库;②时限限定:所有数据库均检索至2016年1月;③中文检索词:脑梗死,缺血性脑卒中,脑梗塞,红花黄色素,羟基红花黄色素A,血液流变学等;④英文检索词:acute cerebral infarction, safflor yellow, safflor yellow injection, hemorheology。

1.4 文献筛选、资料提取及质量评价 由两位研究人员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料,并评价方法学质量,如有分歧则交由第三方裁定。

1.4.1 文献的筛选及资料提取 ①采用 EndNote X7 合并检索结果,删除重复文献,通过阅读标题及摘要去除符合排除标准的文献,再通过阅读全文信息进一步筛选出符合纳入标准的文献;②提取资料包括研究者姓名、

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量(T/C,例)	干预措施(T)	干预措施(C)	治疗时间(d)	结局指标
吕艳英 ^[7] , 2014	63/57	红花黄色素 100 mg	脉络宁 20 ml	14	血浆黏度、红细胞压积
孙金刚 ^[8] , 2014	50/50	红花黄色素 100 mg	复方丹参注射液 30 ml	14	血浆黏度
宋方禹等 ^[9] , 2011	34/34	红花黄色素 100 mg	复方丹参注射液 20 ml	14	血浆黏度
尹黎英等 ^[10] , 2011	36/38	红花黄色素 100 mg	疏通血或血栓通	14	血浆黏度、红细胞压积、血浆纤维蛋白原
李丽 ^[11] , 2008	45/45	红花黄色素 30 mg	血栓通 20 ml	14	血浆黏度、红细胞压积
李乐军等 ^[12] , 2015	66/31	红花黄色素 80 mg	安慰剂	14	血浆黏度、红细胞压积、血浆纤维蛋白原
林宏等 ^[13] , 2014	46/45	红花黄色素 100 mg	复方丹参注射液 20 ml	14	血浆黏度、红细胞压积
邢燕琳等 ^[14] , 2008	30/30	红花黄色素 100mg	银杏达莫注射液 20 ml	14	血浆黏度、红细胞压积、血浆纤维蛋白原
黄庆松等 ^[15] , 2014	40/40	红花黄色素 150 mg	川芎嗪注射液 20 mg	14	血浆黏度、红细胞压积

注:作者名后的数字为文献发表年份;T为试验组;C为对照组;所有患者均予抗血小板、维持水电解质平衡等基础治疗措施

2.3 纳入研究的质量评价 9项随机对照试验报告中,仅1项描述了随机分组方法,1项描述了对患者实施盲法,1项报告了病例退出及原因;有3项研究^[10,13,16]偏倚风险评估为“中偏倚风险”,其余研究偏倚风险评估为“高偏倚风险”。见表2。

2.4 结果分析

文献发表年份、试验组和对照组样本量、干预措施、血液流变学指标(血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原)等。

1.4.2 文献的质量评价 参考 Cochrane 系统综述手册中的文献质量评价方法^[6],建立文献评价表。主要评价项目有:①随机序列产生(选择性偏倚);②分配隐藏(选择性偏倚);③对实施者和参与者实施盲法(实施偏倚);④对结果测评者实施盲法(观察偏倚);⑤不完整数据报告(减员偏倚);⑥选择性报告数据(报告偏倚);⑦其他来源的偏倚。

1.5 统计学分析 研究数据采用 Review Manage 5.3 软件进行 Meta 分析。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

结局指标中血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原均为连续性变量,因此采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其95%CI为效应分析统计量。

各研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验,采用 I^2 评估异质性大小($\alpha=0.1$)。无统计学异质性者($P>0.05, I^2<50\%$)采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之则采用随机效应模型进行 Meta 分析,并分析异质性来源。潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析,同时采用试验序贯分析(trial sequential analysis review, TSA)0.9 软件进行序贯分析,评价各指标需求数据量(required information size, RIS)。

2 结果

2.1 纳入文献情况 按照上述检索策略,初步筛选出相关文献104篇。经过阅读文献标题、摘要及全文,排除未设立对照组及其他不符合纳入标准的文献,最终有9篇RCT^[7-15]符合系统评价要求,涉及患者780例。

2.2 纳入研究的基本特征 本次研究共纳入9项随机对照试验,样本量最大66例,最小30例;对照措施除1项为安慰剂外,其余均为中药注射剂;治疗时间均为14天。见表1。

2.4.1 对血浆黏度的影响 9项研究均报告了治疗14天后患者血浆黏度水平的变化情况。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组患者治疗后血浆黏度降低水平大于对照组,其差异有统计学意义[OR = -0.17, 95%CI(-0.27, -0.06), $P<0.00001$]。见图1。

表 2 纳入研究的质量评价情况

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法	不完整数据报告	选择性报告数据	其他偏倚来源	偏倚风险评估
吕艳英 ^[7] ,2014	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	高偏倚风险
孙金刚 ^[8] ,2014	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	高偏倚风险
宋方禹等 ^[9] ,2011	入院顺序	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	中偏倚风险
尹黎英等 ^[10] ,2011	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	高偏倚风险
李丽 ^[11] ,2008	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	高偏倚风险
李乐军等 ^[12] ,2015	未提及	未提及	对患者单盲	未提及	未提及	未提及	中偏倚风险
林宏等 ^[13] ,2014	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	高偏倚风险
邢燕琳等 ^[14] ,2008	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	高偏倚风险
黄庆松等 ^[15] ,2014	未提及	未提及	未提及	提及	未提及	未提及	中偏倚风险

注:作者名后数字为文献发表年份

TSA 序贯分析可见,在 α 为 0.05、 β 为 0.2 的情况下,针对血浆黏度这一结局指标,达到显著性检验水平的 RIS 需要 1 412 例。本次 Meta 分析合并结果虽未超过此数据,但已跨过了 TSA 的界值,提前得到了有统计

学意义的结果(见图 2)。对于该结局指标,虽然各研究的质量均偏低,但研究的结果类同,联合 TSA 已可证实该结局指标的合并结果可信。

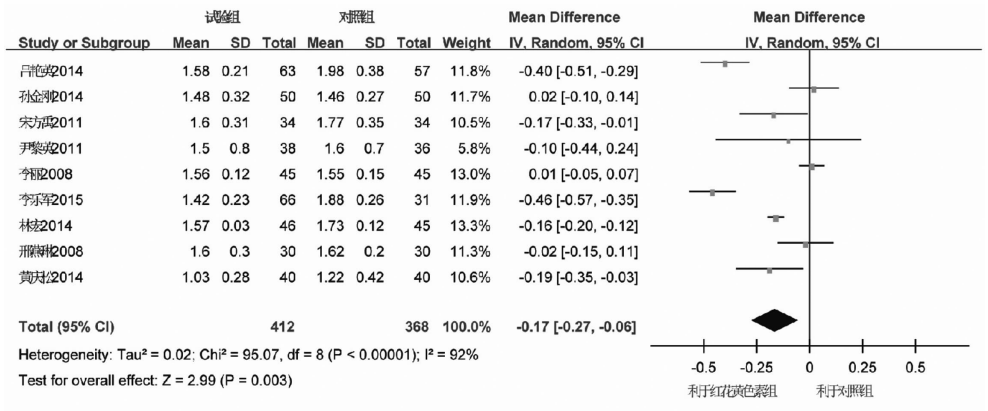


图 1 对血浆黏度影响的 Meta 分析森林图

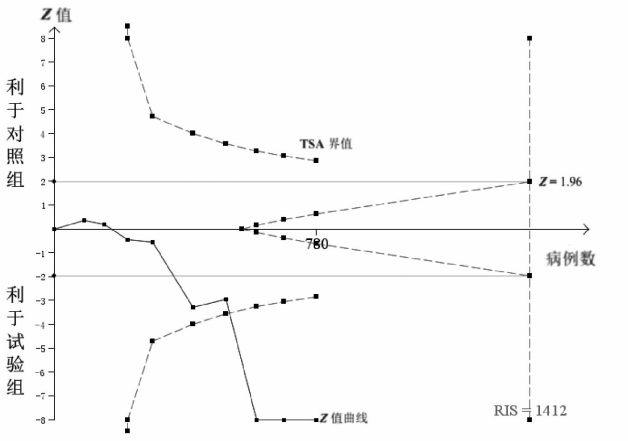


图 2 对血浆黏度影响的序贯分析结果

2.4.2 对红细胞压积的影响 共有 7 项研究^[7,10-15]报告了治疗 14 天后患者红细胞压积的变化情况。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组患者治疗后红细胞压积降低水平大于对照组,其差异有统计学意义 [$OR = -2.27, 95\% CI (-3.36, -1.18), P < 0.00001$]。见图 3。

TSA 序贯分析发现,在 α 为 0.05、 β 为 0.2 的情况下,针对红细胞压积这一结局指标,达到显著性检验水

平的 RIS 需要 413 例。本次 Meta 分析合并结果既跨过了 TSA 界值,又超过了 RIS,表明该结局指标合并结果可信。见图 4。

2.4.3 对纤维蛋白原的影响 共有 3 项研究^[10,12,14]报告了治疗 14 天后患者纤维蛋白原水平的变化情况。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组与对照组在血纤维蛋白原含量改变方面无显著差异 [$OR = -0.60, 95\% CI (-1.52, 0.33), P < 0.00001$]。见图 5。

由于纳入研究所含信息量过少,故无法估算 RIS 和 TSA 界值。由于纳入合并的 3 项研究的质量相对较

低,因此合并结果的可信度受到影响,需结合今后更多高质量的研究结果加以证实。

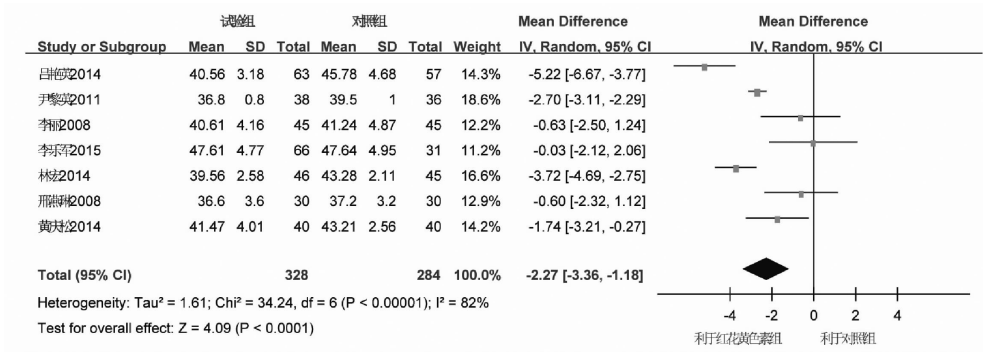


图 3 对红细胞压积影响的 Meta 分析森林图

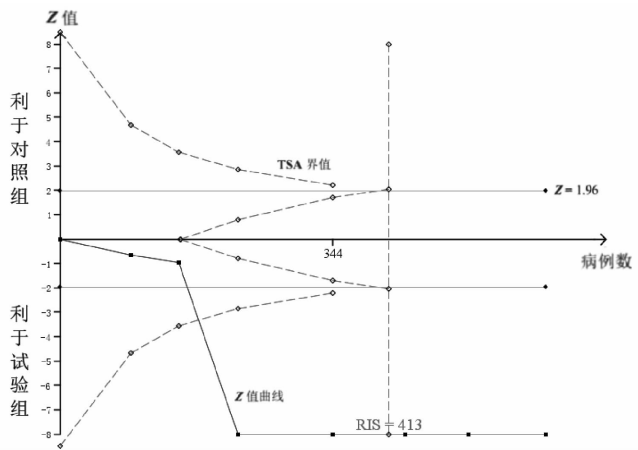


图 4 对红细胞压积影响的序贯分析结果

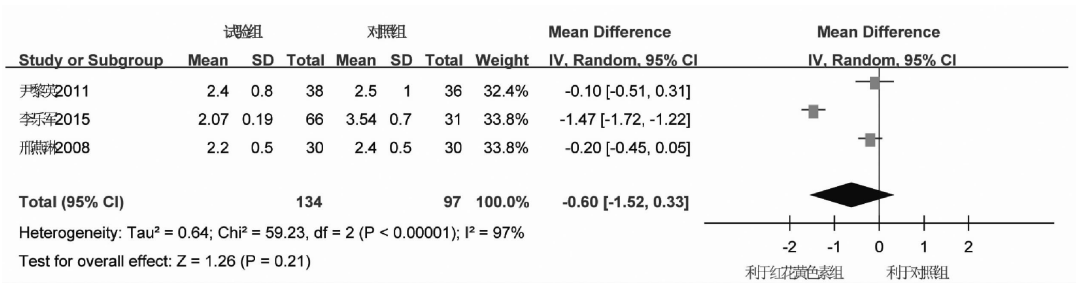


图 5 对纤维蛋白原浓度影响的 Meta 分析森林图

2.4.4 敏感性分析 SMD 与随机效应模型分析结果基本一致,提示结果稳定性较好。

结果显示图形分布对称性较差,说明纳入研究可能存在发表偏倚。见图 6。

2.4.5 发表偏倚分析 对纳入研究进行漏斗图分析,

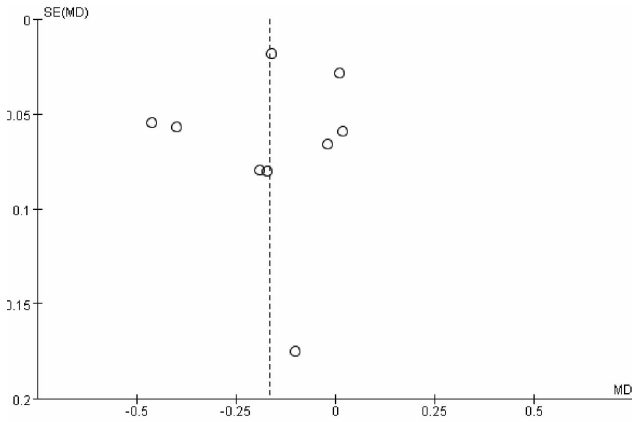


图 6 纳入文献发表偏倚的倒漏斗图

3 讨论

脑梗死又称“卒中”或“脑血管意外”，是突然发生的以局灶性神经功能缺损为特征的急性脑血管疾病，具有发病率高、致残率高、病死率高和复发率高的特点。脑梗死属中医学“中风”范畴，多由瘀阻脉络、气虚血瘀所致。本病梗死病变部位虽然在脑，但血液成分、血流动力学或血管壁的正常改变是引起脑梗死的主要原因^[16]。Velcheva 等^[17]研究发现，血液流变学的异常对血管损伤、微循环障碍以及血栓的形成与发展具有重要影响，与脑梗死的发生、发展密切相关。

红花是临床常用的中药材，具有祛瘀止痛、活血通络的功效。红花黄色素是红花提取物，对于血液流变学中不同切变率全血黏度、血浆黏度等均有明显改善作用^[18]，可明显提高脑动脉的血流速度^[19]。

崔寒尽等^[20]通过对 9 项研究共 800 例患者的系统评价，肯定了红花黄色素对急性脑梗死治疗的有效性与安全性，但其未通过 TSA 序贯分析进行验证。杨阿莉等^[21]通过 5 项研究对红花黄色素改善急性脑梗死患者血液流变学（全血高切黏度、全血低切黏度）的作用进行了系统评价，虽得出了肯定结论，但由于对全血高切黏度、全血低切黏度切变率的选择标准未进行统一要求，且其所选文献中也均未提及，导致各研究间的异质性增加，所以影响了最终合并结果的可靠性。为此，本次研究选择对血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原 3 个检验标准比较统一的血液流变学指标进行分析，并分别绘制森林图及 TSA 序贯分析。本次 Meta 分析结果显示，相较于其他药物（如复方丹参注射液、血栓通等）及安慰剂，红花黄色素对于急性脑梗死患者血浆黏度、红细胞压积的改善更有效，可更好地缓解血液高黏状态，增加缺血区的血流量及流速，提高缺血区域的血液供应。但在降低纤维蛋白原水平方面，本次研究未能得出肯定结论，尚需更大样本量及更高质量的研究进一步验证。

本次系统评价所纳入的 9 项研究^[7-15]均有明确的诊断标准；各研究都对患者的年龄、性别、病情、病程等一般情况进行了基线比较，且基线一致性良好，试验组与对照组初始条件齐同，具有可比性。但总体研究质量较低，其中 3 项为中偏倚风险，6 项为高偏倚风险，未能纳入低偏倚风险的文献。所有研究均未提及分配隐藏及意向性治疗分析，缺乏超过 3 个月的较长期随访。本系统评价纳入 8 篇已发表文献，1 篇硕士学位论文，但缺乏灰色文献，如专题报道、政府报告及其他传统或者非传统来源文献的证据。

敏感性分析结果显示，剔除单个样本对统计结果的影响很小，说明各研究在红花黄色素剂量、厂家及配伍药物方面虽存在一定的差异，但试验组和对照组的试验设计均齐同，具有可比性，均可纳入系统评价及 Meta 分析，对 Meta 分析结果无明显影响。

本次分析的局限性在于，所纳文献仅有一篇英文文献，其余均为中文文献，且患者人群均为中国居民；

研究质量较低，且样本量偏少。因此，本研究得出的结论，其可靠性仍需得到更多高质量、经严格设计的多中心大样本的随机对照临床试验数据的支持。今后的相关研究要尽可能提高质量，例如，采用正确的随机分组和随机方案隐藏方法，尽可能采用盲法，并进行长期随访。另外，不能只关注于临床疗效，还应选用更具意义的特异性指标验证疗效，以便为临床实践提供充分的循证医学依据。

本研究结果提示，红花黄色素对急性脑梗死患者的血液流变学指标改善效果明确，可以缓解血液高黏状态，进而改善缺血灶的血流供应，提高急性脑梗死的治疗效果。

参考文献：

- [1] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(14): 973-979.
- [2] 肖文英. 红花黄色素研究进展[J]. *临床医药实践*, 2006, 15(9): 646-649.
- [3] 祝明, 郭增喜. 红花药材中红花黄色素含量的测定[J]. *中药材*, 2000, 23(8): 458-459.
- [4] 朱海波, 王振华, 田京伟, 等. 羟基红花黄色素 A 对实验性脑缺血的保护作用[J]. *药理学报*, 2005, 40(12): 1144-1146.
- [5] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议组. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 5.1.0) [EB/OL]. [2015-12-08]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [7] 吕艳英. 红花黄色素注射液对急性脑梗死患者血液流变学和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2): 1513-1514.
- [8] 孙金刚. 红花黄色素治疗急性脑梗死疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(8): 70-71.
- [9] 宋方禹, 陈翠玲, 王翠兰. 红花黄色素联合疏血通对脑梗死患者血液流变学的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(13): 49-51.
- [10] 尹黎英, 李惠媛, 张冀平, 等. 检测急性脑梗死患者血小板活化因子的临床意义[J]. *武警医学*, 2011, 22(2): 129-131, 135.
- [11] 李丽. 注射用羟基红花黄色素 A 治疗急性期脑梗死 90 例临床研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [12] Li LJ, Li YM, Qiao BY, *et al.* The Value of Safflower Yellow Injection for the Treatment of Acute Cerebral Infarction: A Randomized Controlled Trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. doi: 10.1155/2015/478793.
- [13] 林宏, 张智琳, 孔祥照. 红花黄色素注射液治疗缺血性脑梗死临床疗效研究[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(12): 1-2.
- [14] 邢燕玲, 涂乾, 肖清丰, 等. 红花黄色素注射液治疗缺血性中风 60 例临床疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(17): 1493-1495.
- [15] 黄庆松, 王朝, 马玉苹. 红花黄色素配合西药治疗脑梗塞及对血液流变学的影响[J]. *陕西中医*, 2014(12): 1610-1612.
- [16] 李霞, 张忠新, 邢志广. 急性脑梗死患者血液流变学和血细胞参数的实验研究[J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39(4): 490-491.
- [17] Velcheva I, Titianova E, Antonova N. Evaluation of the hemorheological and neurosonographic relationship in patients with cerebrovascular diseases[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2004, 30(3-4): 373-380.
- [18] 杨志福, 文爱东, 贾敏, 等. 红花黄色素对急性血瘀大鼠微循环及血液流变学部分指标的影响[J]. *中药材*, 2001, 24(4): 283-284.
- [19] 金铁, 何海玲, 王海英. 红花黄色素治疗急性脑梗死 46 例[J]. *医药导报*, 2010, 29(2): 177-179.
- [20] 崔寒尽, 何浩宇, 邢之华. 红花黄色素注射液治疗急性脑梗死总有效率和安全性的 Meta 分析[J]. *中成药*, 2011, 33(8): 1299-1302.
- [21] 杨阿莉, 崔寒尽, 唐涛, 等. 红花注射液治疗急性脑梗死疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2014(19): 5337-5339.

编辑: 李艳红

收稿日期: 2016-03-08