

· 临床文献系统评价 ·

健脾类治法治疗缺血性中风的 Meta 分析

宋艳芳¹, 乔战科¹, 刘向哲²

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 系统评价健脾类治法治疗缺血性中风的临床疗效和功能恢复效果。方法 通过检索中外文数据库, 获得所有健脾相关治法为主要治法治疗缺血性中风的临床随机对照试验。采用 Rev Man5.2 软件进行整理和 Meta 分析。结果 共纳入 12 个随机对照试验研究, 979 例受试者。Meta 分析结果显示: 健脾类治法治疗缺血性中风临床疗效比单用西药治疗效果明显 (CSS 评分) [RR=1.22, 95%CI(1.09, 1.37), P<0.01]; 患者神经功能缺损程度有所改善 [MD=-2.83, 95%CI(-4.20, -1.46), P<0.001] (NIHSS 评分), [MD=-4.17, 95%CI(-5.35, -3.00), P<0.001] (CSS 评分); ADL-Barthel 指数的积分明显改善 [MD=9.39, 95%CI(6.50, 12.29), P<0.001]。结论 相较于常规治疗, 健脾类治法能有效提高临床疗效, 有利于恢复中风所造成的神经功能缺损, 改善患者日常生活活动能力。但由于研究方法学及文献报告质量的限制, 仍需进一步开展设计严格的临床试验进行验证。

关键词: 健脾法; 缺血性中风; Meta 分析

中图分类号: R242 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2020)04-0541-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0541

引文格式: 宋艳芳, 乔战科, 刘向哲. 健脾类治法治疗缺血性中风的 Meta 分析[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 541-545.

Meta-Analysis of Spleen-Invigorating Therapy for Ischemic Stroke

SONG Yan-fang¹, QIAO Zhan-ke¹, LIU Xiang-zhe²

(1. The First School of Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the clinical efficacy and functional recovery effects of spleen-invigorating therapy in the treatment of ischemic stroke. **METHODS** Domestic and foreign databases were searched to obtain clinical randomized controlled trials of invigorating spleen-related therapies to treat ischemic stroke. The Rev Man5.2 software was used for Meta-analysis. **RESULTS** 12 randomized controlled trials with 979 patients were enrolled. Meta-analysis showed that the clinical efficacy of the spleen-invigorating therapy for ischemic stroke was significantly greater than that of Western medicine alone (CSS score) [RR=1.22, 95%CI(1.09, 1.37), P<0.01]. Patients' neurological deficits was improved [MD=-2.83, 95%CI(-4.20-1.46), P<0.001] (NIHSS score), [MD=-4.17, 95%CI(-5.35-3.00), P<0.001] (CSS score). The ADL-Barthel index score was notably ameliorated [MD=9.39, 95%CI(6.50, 12.29), P<0.001]. **CONCLUSION** Compared with conventional treatment, spleen-invigorating treatment can effectively improve clinical efficacy, recover neurological deficits caused by stroke, and improve patients' daily activities. However, due to the limitations of the research methodology and literature quality, this study still needs to be validated by more strictly designed clinical trials.

KEYWORDS: spleen-invigorating therapy; ischemic stroke; Meta-analysis

缺血性中风又称缺血性卒中、脑梗死, 是指脑部血液循环障碍, 局部脑组织缺血、缺氧性坏死而引起偏瘫或意识障碍, 具有发病率高、致死率高、致残率高等特点^[1]。我国学者在《柳叶刀》杂志发表的研究结果显示, 中风从我国居民 1990 年死因顺位的第三

跃居为 2017 年死因顺位的第一^[2]。中风越来越成为危害人类健康的重大疾病之一。中医认为中风病位在脑, 与脾、肾密切相关, 多为本虚标实之证。脾胃为后天之本, 脾虚气血生化乏源, 九窍不通, 脑脉失养; 另一方面脾虚导致运血无力, 血行瘀滞, 阻于

收稿日期: 2020-04-04

基金项目: 河南省中医药科研专项(2019ZY2031); 国家重点研发计划专项课题(2019YFC1710001); 国家中医临床研究基地科研专项课题(2019JDZX2008)

第一作者: 宋艳芳, 女, 硕士研究生, E-mail: 457925421@qq.com

通信作者: 刘向哲, 男, 主任中医师, 主要从事中医药治疗脑血管疾病的临床研究, E-mail: liuxiangzhe@163.com

脑脉。健脾作为中医的基本治法之一,在治疗缺血性中风中具有重要的作用。本研究通过严格评价和分析现有的健脾类治法治疗缺血性中风的随机对照试验,利用 Meta 分析的方法进一步明确其疗效,以期获得更高级别的临床证据,为缺血性中风的治疗及研究提供参考。

1 临床资料

1.1 文献检索策略

计算机检索公开发表的关于健脾类治法治疗缺血性中风的随机对照试验。从各数据库建库至 2020 年 3 月。检索数据库:中国知网期刊数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(WANFANG)、维普中文期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed。中文检索词:中风、卒中、脑梗死、脑梗塞、缺血性脑血管病、健脾。英文检索词:ischemic stroke、cerebral infarction、brain infarction、jianpi、invigorating Spleen。

中国知网(CNKI)检索策略如下。#1 关键词:中风 OR 卒中 OR 脑梗死 OR 脑梗塞 OR 缺血性脑血管病;#2 关键词:健脾;#3:#1AND#2。

万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库、中国生物医学文献服务系统、Pubmed 根据各数据库检索特点在中国知网检索策略上进行修改。相关会议论文及学位论文等灰色文献亦在检索范围内。同时手工追查纳入文献的参考文献,以及健脾相关的其他方法,如健脾益气法、健脾化痰法、健脾活血法,以获得检索未能发现的相关信息。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)文献类型。所有已公开的应用健脾类治法治疗缺血性中风的相关文献,必须采用临床随机对照试验,是否采用分配隐藏及盲法不受纳入限制,语种为中、英文。

(2)研究对象。临床确诊为缺血性中风的患者,西医诊断标准依据国际或国家专业组织如中华医学会神经病学分会、全国脑血管病学术会议等通过的缺血性脑血管病诊断标准;中医诊断标准符合 1986 年中华全国中医学会内科学会中风协作组制定的《中风病中医诊断疗效评定标准》或 1996 年国家中医药管理局脑病急症科研协作组制定的《中风病诊断疗效评定标准(试行)》等诊断标准,并经颅脑 CT、MRI 等影像学检查确诊为缺血性中风病。不涉及因缺血性中风引发的并发症,不限国籍、种族、

年龄、性别。各组间均衡性较好,有可比性。

(3)对照与干预措施。对照组:常规西医治疗,可使用针灸或康复辅助治疗,但不涉及中药(中成药);试验组:治法中包含“健脾”的中药制剂(汤剂、丸剂、颗粒剂、胶囊等),治疗的具体方剂、剂量及疗程不限。

(4)主要观察指标。①临床疗效:根据全国第四届脑血管学术会议(1995)通过的《脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准》^[3]进行评定,根据神经功能缺损评分不同,分为 NIHSS 组与 CSS 组分别进行分析。②神经功能缺损程度评分:根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[4]或全国第四届脑血管学术会议(1995)通过的《脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准》^[3]。③日常生活活动能力(ADL)评分:采用修订的 Barthel 指数(BI)^[5]评定。

1.2.2 排除标准

①重复发表的文献;②结果数据有误的文献;③未查找到全文的文献;④试验设计不严谨或过程交代不清楚的研究。

1.3 资料的筛选与提取

1.3.1 资料筛选 使用 Note Express 合并检索结果并剔除重复文献及明显不相关文献,通过阅读文献的文题及摘要,排除不符合要求的文献,再阅读全文进一步筛查出符合纳入标准的文献。

1.3.2 资料提取 阅读全文后进行资料的提取,包括文献基本信息(第一作者、发表年份及期刊),受试对象的一般情况(治疗组和对照组的病例数)、干预措施和结局指标等。

1.4 偏倚风险评估

采用 Cochrane 手册 5.1.0 版推荐的针对随机对照试验的偏倚风险评价工具,对所纳入文献评估偏倚风险以及对纳入文献的方法学质量进行评价。评价的标准包括随机序列的产生、分配方案的隐藏、对患者和医生实施盲法、结果评价实施盲法、结果数据完整、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。对于以上 7 个方面,2 名评价员以“低偏倚风险”“高偏倚风险”及“偏倚风险不确定”3 个标准来判定。“低偏倚风险”表示文献所存在的偏倚不会严重地影响研究结果;“高偏倚风险”表示文献存在的偏倚会严重地减弱研究结果的可信度;“偏倚风险不确定”表示文献存在的偏倚可能会降低研究结果的可信度。由 2 名研究者独自评价纳入试验的方法学质量,然后复查,所有疑问或者分歧矛盾均通过讨论或与第三位

研究者协商解决。

1.5 统计学分析

采用 Rev Man5.2 软件进行资料分析。二分类变量采用比值比(RR)作为分析统计量,连续性资料采用均数差(MD)进行分析。二者均以 95%置信区间表示, $P < 0.05$ 时具有统计学意义。根据异质性检验结果,选用不同效应模型进行 Meta 分析,若 $I^2 > 50\%$ 说明研究间具有统计学异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析;若 $I^2 \leq 50\%$ 认为研究间具有统计学同质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出 723 篇文献,经 Note Express 合并检索结果进行筛重,剔除重复及明显不相关文献;经阅读摘要及题目,剔除综述和病理报告类文献、动物实验和研究对象、干预(对照)措施不符合纳入标准的文献,筛选出 37 篇文献;进行全文查找及阅读,进一步剔除试验设计不严谨、过程交代不清楚、结局指

标不符合纳入要求、结果重复或有误、未查找到原文的文献 25 篇,最终纳入有效文献 12 篇^[6-17]。文献检索流程图见图 1。

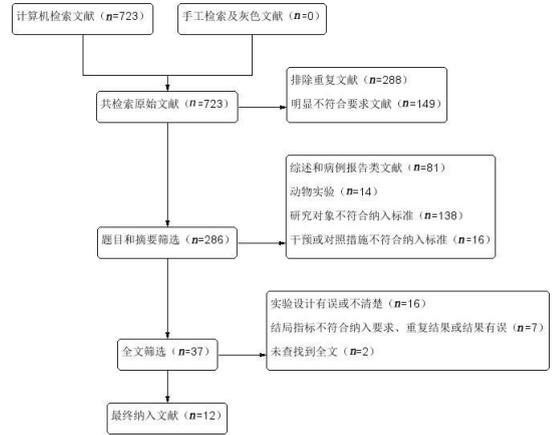


图 1 文献检索流程图

2.1.1 纳入文献的基本特征 纳入的 12 个研究中,共计 979 例患者。其中治疗组 492 例,对照组 487 例。最小样本量 21 例,最大样本量 73 例。纳入文献的基本信息见表 1。

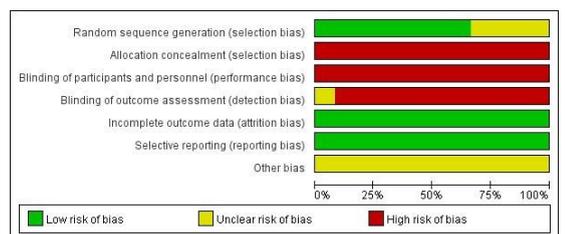
表 1 纳入文献研究基本信息

纳入研究	例数		干预措施		相关结局指标
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
黄珊 2014	44	44	常规治疗+健脾益气、化痰通络	常规治疗	①③⑤
刘向哲 2012	30	30	常规治疗+健脾补肾活血方	常规治疗	②④⑤
段春天 2018	30	30	常规治疗+健脾补肾活血方	常规治疗	③
路永坤 2019	54	52	常规治疗+健脾补肾活血方	常规治疗	①③⑤
王聪 2015	34	31	常规治疗+健脾补肾活血方	常规治疗	③⑤
李花 2010	21	21	健脾补土方	常规治疗	⑤
彭智远 2016	50	50	常规治疗+健脾补土方	常规治疗	③⑤
杨明 2018	73	73	常规治疗+健脾化湿、化痰通络	常规治疗	③⑤
潘洪 2016	60	60	常规治疗+星萎承气汤、香砂六君子汤、沙参麦冬汤	常规治疗	②
赵鹏 2011	30	30	常规治疗+温肾健脾通脉汤	常规治疗	②⑤
康庄 2012	45	45	常规治疗+中风温肾补脾活血方	常规治疗	④⑤
韦文海 2015	21	21	常规治疗+滋补脾胃	常规治疗	②④

注:①临床疗效(NIHSS);②临床疗效(CSS);③NIHSS 评分;④CSS 评分;⑤ADL-Barthel 指数。

2.1.2 纳入文献质量评价 对最终纳入的 12 篇文献使用 Cochrane 协作网提供的“RCT 偏倚风险评估”工具进行分析,偏倚风险见图 2。12 个研究均提及“随机”,其中 5 项研究^[7-8,10-12]使用随机数字表法,1 项研究^[9]按照分层区组随机化原则进行随机分组,2 项研究^[13,16]按照随机对照原则进行随机分组,其他 4 项研究均未对随机分组方法进行描述;纳入的 12 项研究均未提及所采用分配方案的隐藏方法;仅 1 项研究^[9]提及对医生的盲法,余 11 项研究均未提及盲法;3 项研究^[8-10]涉及“脱落”并对脱落原

因进行描述,余 9 项研究病例数据均完整。纳入文献质量一般。



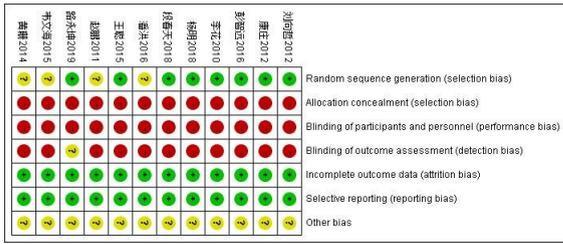


图 2 风险偏倚评估总表

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 临床疗效 6 项研究^[6-7,9,14-15,17]对临床疗效进行了评定,共涉及 476 例患者,采用 2 种不同的评分进行评价,其中 2 项研究^[6,9]共 194 例患者采取 NIHSS 评分,4 项研究^[7,14-15,17]共 282 例患者采取 CSS 评分。结果显示如下。

2.2.1.1 NIHSS 评分组 研究结果显示各研究间具有异质性($I^2 = 72\%$),故采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示:与常规治疗组相比,加用健脾类中药可能会提高缺血性中风的临床疗效,但此差异无统计学意义 $[RR = 1.14, 95\% CI (0.95, 1.35), P > 0.05]$ 。见图 3。

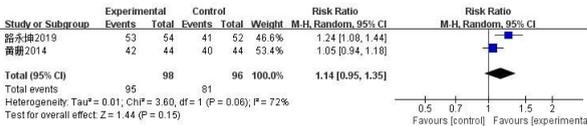


图 3 健脾类治法治疗缺血性中风临床疗效评价(NIHSS 评分)

2.2.1.2 CSS 评分组 研究结果显示各研究间具有同质性($I^2 = 14\%$),故采用固定效应模型进行合并。Meta 分析结果显示:与常规治疗组相比,加用健脾类中药能明显提高缺血性中风的临床疗效,且差异具有统计学意义 $[RR = 1.22, 95\% CI (1.09, 1.37), P < 0.01]$ 。见图 4。

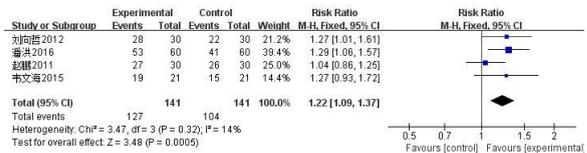


图 4 健脾类治法治疗缺血性中风临床疗效评价(CSS 评分)

2.2.2 神经功能缺损程度评分 有 9 项研究^[6-10,12-13,16-17]涉及对治疗前后神经功能缺损程度的评定,共涉及 757 例患者,采用 2 种不同的评分标准进行评价,其中 6 项研究^[6,8-10,12-13]共 565 例患者采取 NIHSS 评分,3 项研究^[7,16-17]共 192 例患者采取 CSS 评分。结果显示如下。

2.2.2.1 NIHSS 评分组 研究结果显示各研究间存在异质性($I^2 = 96\%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示:与常规治疗组相比,加用健脾类中药

能明显减低缺血性中风患者 NIHSS 评分,且差异有统计学意义 $[MD = -2.83, 95\% CI (-4.20, -1.46), P < 0.001]$ 。见图 5。

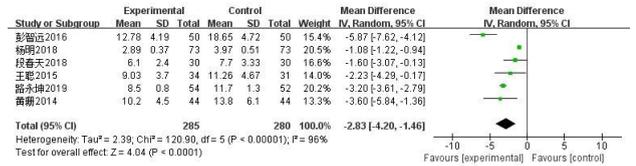


图 5 健脾类治法治疗缺血性中风神经功能缺损程度评分(NIHSS 评分)

2.2.2.2 CSS 评分组 研究结果显示各研究间具有同质性($I^2 = 37\%$),采用固定效应模型合并分析。结果显示:与常规治疗组相比,加用健脾类中药能明显减低缺血性中风患者 CSS 评分,且差异有统计学意义 $[MD = -4.17, 95\% CI (-5.35, -3.00), P < 0.001]$ 。见图 6。

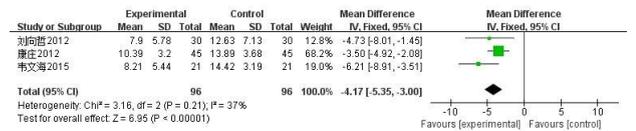


图 6 健脾类治法治疗缺血性中风神经功能缺损程度评分(CSS 评分)

2.2.3 ADL - Barthel 指数 纳入 9 项研究^[6-7,9-13,15-16]共 736 例患者比较了治疗前后 ADL - Barthel 指数的积分改变情况,各研究间存在异质性($I^2 = 83\%$),采用随机效应模型合并分析。Meta 分析结果显示:与常规治疗组相比,健脾类治法治疗缺血性中风能提高 ADL - Barthel 指数积分,且差异具有统计学意义 $[MD = 9.39, 95\% CI (6.50, 12.29), P < 0.001]$ 。见图 7。

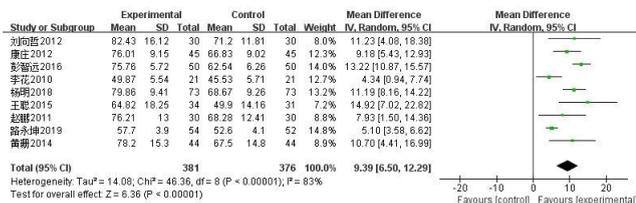


图 7 健脾类治法治疗缺血性中风 ADL - Barthel 指数变化情况

3 讨论

中医学认为,缺血性中风的发生多是在内伤积损的基础上,复因劳逸失度、情志不遂、起居失常或外邪侵袭等因素引发,导致脏腑功能失调,血随气逆,内风旋动,横窜经脉,从而发生猝然昏仆、半身不遂诸症。本虚标实是其基本特点,其中气虚为本病的重要内因,痰浊、瘀血是主要病理因素,贯穿于病程始终^[18]。中医治疗遵循辨证论治原则,急性期治

疗标实,后期及恢复期以扶正固本为主,健脾法作为扶正法中的一类,在缺血性中风的治疗中具有举足轻重的地位,具体应用中多以健脾补肾、健脾益气、健脾活血、健脾化痰为主。脾胃为后天之本,气血生化之源。脾气亏虚,则气血生化乏源,脑脉失养;健脾益气,气贯经脉,以脾胃化生之水谷精微上供脑神。脾不健运,则聚湿生痰,血行瘀阻;健脾则气行血行,在化痰泻实的同时兼顾调理脾胃以扶正,将两者有机结合,使泻实而不伤正,补虚而不留邪。

Meta 分析结果显示,相较于常规治疗,健脾类治法能够更好地提高缺血性中风的临床疗效(CSS评分),减轻患者神经功能缺损程度,改善日常生活能力。其中,临床疗效分析 CSS 评分组、神经功能缺损评分 CSS 评分组各研究之间异质性较小;神经功能缺损评分 NIHSS 评分组及 ADL-Barthel 评分各研究之间异质性较大,逐一排查发现异质性来源于多篇文献,故未进行敏感性分析,对于其异质性,考虑可能为以下几个原因:部分研究未明确划分病程分期及证型,未进行分组;结局指标选取时间点的差异。在纳入的研究中,除了本文所涉及的主要结局指标外,有几个实验报道了健脾类治法对中医证候积分、血流变学、血脂等指标的正面影响以及安全性评价,但由于使用结局评价的具体方法、测量仪器、指标等的限制,易造成分析结果偏差过大,故本研究未对这些指标进行分析比较。进行 Meta 分析时,由于纳入文献及部分具体治疗方法的数量限制,故未对健脾类各种治法进行亚组分析。部分文献 Meta 分析结果显示,加用健脾类治法相关中药与常规治疗取得的缺血性中风疗效无统计学差异。这些研究结果的不一致考虑可能是由于各研究患者的基线特征不一致所致。

虽然本次研究设计在纳入文献时进行了严格的筛选,但部分研究未提及随机的具体方法,多数研究未提及随机分配隐藏的具体方案,在随机方法的使用上可能产生偏倚;多数研究均未提及盲法的实施,未真正做到实验研究的双盲,可能造成结局指标测量的偏倚。由于 Meta 分析为二次研究,其论证强度受到诸多因素的影响,基于研究方法学、文献报告质量及文献数量的限制,本研究结果虽表明了健脾类治法在缺血性中风治疗中的有效性,但也有少量研究结果显示,疗效差异无明显统计学意义,故应慎

重对待以上结论。健脾类治法治疗缺血性中风的临床疗效评价,有待于未来研究中高质量临床研究结果的充实。应进一步提高方法学质量,遵循循证医学研究方案,设计更为严谨的高质量、大样本、多中心的临床随机对照试验,对研究方法进行更为严格的制定,以客观全面地探索健脾类治法治疗缺血性中风的疗效,为临床提供更为可靠的循证医学证据。

参考文献:

- [1] 贾建平,陈生弟.神经病学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2017:175.
- [2] ZHOU MG, WANG HD, ZENG XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [3] 中华医学会全国第4次脑血管病学术会议.脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381–383.
- [4] LYDEN P, RAMAN R, LIU L, et al. National institutes of health stroke scale certification is reliable across multiple venues[J]. Stroke, 2009, 40(7): 2507–2511.
- [5] 王拥军,张婧.脑血管病量表手册[M].北京:人民卫生出版社, 2009: 343–346.
- [6] 黄珊.半夏白术天麻汤通窍活血汤联合西药治疗急性脑梗塞 44 例[J].陕西中医, 2014, 35(2): 142–143.
- [7] 刘向哲,王新志,杨国防.扶正固本法治疗脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(5): 49–51.
- [8] 段春天.基于 PWI 的健脾补肾活血方对急性脑梗死患者缺血区脑灌注的影响[D].郑州:河南中医药大学, 2018.
- [9] 路永坤,刘向哲,王新志,等.健脾补肾活血方对急性脑梗死患者氧化应激及血管内皮功能的影响[J].中药药理与临床, 2019, 35(3): 156–160.
- [10] 王聪.健脾补肾活血方对脑梗死患者恢复期外周血内皮祖细胞含量的影响[D].郑州:河南中医学院, 2015.
- [11] 李花,刘旺华,廖亮英,等.健脾补土方药治疗缺血性脑卒中后遗症疗效观察[J].中国中医药信息杂志, 2010, 17(3): 73–74.
- [12] 彭智远.健脾补土方治疗缺血性脑中风的临床研究[C]//中国中西医结合学会诊断专业委员会.中国中西医结合学会诊断专业委员会第十次全国学术会议论文集.中国中西医结合学会诊断专业委员会:中国中西医结合学会, 2016: 264–267.
- [13] 杨明.健脾开窍法对痰湿体质中风恢复期患者的临床疗效观察[D].济南:山东大学, 2018.
- [14] 潘洪,叶丽莎,白雪.调理脾胃法对缺血性中风患者的血液流变学及临床疗效的影响[J].内蒙古中医药, 2016, 35(5): 60–61.
- [15] 赵鹏.温肾健脾法治疗缺血性中风恢复期的临床研究[D].济南:山东中医药大学, 2011.
- [16] 康庄.中风温肾补脾活血方对急性脑梗死患者血清 $A\beta(1-40)$ 、S100B 水平的影响[J].中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1061–1062.
- [17] 韦文海.滋补脾肾法治疗恢复期缺血性中风疗效观察[J].现代诊断与治疗, 2015, 26(7): 1467–1468.
- [18] 达德丽,达德玲,王涛,等.中西医结合治疗缺血性脑卒中恢复期研究进展[J].中医研究, 2019, 32(9): 73–76.

(编辑:叶亮)