

·论 著·

低分子肝素联合依达拉奉治疗进展性脑梗死疗效的系统评价

黎敏, 唐震宇, 沈小平

(南昌大学第二附属医院神经内科, 南昌 330006)

[摘要] 目的 评价低分子肝素联合依达拉奉注射液治疗进展性脑梗死的有效性和安全性。方法 计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数字化期刊全文库、PubMed、MEDLINE、EMBASE数据库,截止至2012年4月,并追踪已获文献的参考文献。筛选所有使用低分子肝素联合依达拉奉注射液治疗进展性脑梗死的随机对照试验,对照组为使用低分子肝素加常规内科治疗的进展性脑梗死患者。严格按照纳入和排除标准选择文献、提取数据、评价质量。采用RevMan 5.0.0软件进行Meta分析。结果 共纳入11个随机对照试验,合计867例进展性脑梗死患者,其中试验组434例,对照组433例,其方法学质量均为C级。Meta分析结果显示:低分子肝素联合依达拉奉注射液组治疗进展性脑梗死的临床疗效显效率、有效率均优于单用低分子肝素组,且差异有统计学意义;其相对危险度及其95%可信区间分别为1.64(1.43,1.88)、0.70(0.55,0.89)。两组治疗前神经功能缺损评分比较差异无统计学意义,治疗后比较,其加权均数差值及其95%可信区间为-5.45(-6.59,-4.31),差异有统计学意义。两组治疗过程中不良反应发生情况比较差异无统计学意义,其相对危险度及其95%可信区间分别为2.14(0.89,5.14)。结论 本系统评价结果提示,低分子肝素联合依达拉奉注射液治疗进展性脑梗死疗效优于单用低分子肝素,两组安全性无明显差异。但受到纳入文献质量限制,以上结论尚需高质量的临床试验进一步证实。

[关键词] 低分子肝素;依达拉奉;进展性脑梗死;系统评价;Meta分析;随机对照试验

[中图分类号] R743 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.04.010

Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Combined with Edaravone in the Treatment of Progressive Cerebral Infarction: A Systematic Review

LI Min, TANG Zhen-yu, SHEN Xiao-ping

(Department of Neurology Diseases, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of low molecular weight Heparin (LMWH) combined with Edaravone injection for progressive cerebral infarction (PCI). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of LMWH combined with Edaravone injection treating PCI were identified with CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PubMed, MEDLINE, and EMBASE databases up to April 2012, we also scanned references of all included studies and pertinent reviews, compared to LMWH alone for PCI. Every research was evaluated, and then analyzed with Revman 5.0.0 software. **Result** Eleven randomized controlled trials were included, among total 867 PCI patients, 434 were in trial group and the other 433 were in control group, all evaluation of methodology were graded C. As the meta-analysis

[作者简介] 黎敏(1988-),男,江西萍乡人,硕士研究生,从事神经病学研究。

[通讯作者] 唐震宇, Tel:0791-86311759; E-mail: tangzyjr@sina.com

showed, the differences of the clinic efficiency rate and effective rate between the two groups were significant, the RR (95%CI) were: 1.64 (1.43, 1.88)、0.70 (0.55, 0.89), respectively. The difference was not statistically significant, compared with two groups of treatment of nerve function defect score. After treatment, weighted mean difference and 95%CI were: -5.45 (-6.59, -4.31), the differences were statistically significant. Adverse reactions between the two groups were not statistically significant, its RR and 95%CI were: 2.14 (0.89, 5.14). **Conclusion** LMWH combined with Edaravone injection therapy might be more effective than LMWH alone for PCI. However, the results should be interpreted with caution because of the low quality of the included studies. Two groups of security were not significantly different. High-quality, large-scale RCTs are needed to further prove the results.

Key words: low molecular weight Heparin; Edaravone; progressive cerebral infarction; systematic review; meta-analysis; randomized controlled trials

进展性脑梗死 (progressive cerebral infarction, PCI) 在国内多指缺血性卒中发病后神经功能损伤经临床治疗后仍呈渐进性或阶梯式加重,在 48 小时内或更长时间出现严重神经功能缺损和恶化^[1];国外一般指发病 7 天内临床症状和体征逐渐加重,美国国立卫生研究院卒中量表 (the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分下降 > 2 分或斯堪的纳维亚卒中量表 (Scandinavian Stroke Scale, SSS) 评分下降 > 2 分的一类难治性脑血管疾病^[2-3]。PCI 在临床上发病率较高, Sumer 等^[4]报道为 26%~43%, 为致残及死亡的主要原因之一。而在脑梗死患者中,约 20% 发展为 PCI, 其与疾病的严重程度和转归不良有关^[5]。早期有研究表明,来自心脏方面的血栓形成及再栓塞是引起 PCI 的潜在原因之一,似乎预示着“肝素钠时代”的来临^[6],之后的部分研究亦证实肝素对急性脑梗死的二级预防是有一定成效的^[7-8]。

低分子肝素 (low molecular weight Heparin, LMWH) 作为一种新型的抗凝血酶 依赖性抗血栓形成药,其药理作用与普通肝素钠非常相似。药效学研究表明,LMWH 与普通肝素钠相比较,具有更高生物利用度、更持久的药代动力学作用时间^[9]。LMWH 可抑制体内、外血栓和动静脉血栓的形成,能刺激内皮细胞释放组织因子凝血途径抑制物和纤溶酶原活化物,而且不被血小板第 因子中和,对血小板聚集和纤维蛋白原与血小板的结合无明显影响。

依达拉奉 (Edaravone) 是一种新型小分子量的羟自由基清除剂及抗氧化剂,国外临床研究证实该药治疗急性脑梗死安全有效,可抑制脂质过氧化反应,减轻脑内花生四烯酸引起的脑水肿,也能防止花生四烯酸的代谢中间体脂质过氧化物引起

的过氧化损害,起到抗缺血作用^[10-11]。Nakase 等^[12]研究表明,依达拉奉能缩小缺血性卒中的梗塞半暗带面积,尤其是小血管堵塞导致的卒中。锁建军等^[13]研究亦提示,依达拉奉可清除自由基,抑制脂质过氧化,从而抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞氧化损伤。

近年来,已有部分临床试验证实二者联合应用能更有效地提高 PCI 的疗效,但这些试验的样本量都偏小,国内外尚无大规模、多中心的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进行阐释。因此,本研究收集已公开发表的文献数据进行系统评价,以期为临床在单用 LMWH 治疗 PCI 的基础上是否加用依达拉奉注射液提供更加可靠的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

纳入 RCT,包括未采用盲法及隐蔽分组试验。

1.1.2 研究对象

纳入 PCI 患者,诊断符合全国第四届脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准^[14]。①患者均为首次发病或既往脑卒中后遗症不影响神经功能评分的再次发病者。②发病 6 小时到 2 周内局灶性神经功能缺损进行性加重者。③发病 72 小时内根据头颅 CT 或 MRI 确诊,排除颅内出血者。④血小板计数 > $100 \times 10^9/L$,近期未使用抗凝剂者。⑤无全身严重并发症者。

1.1.3 干预措施

试验组:在给予抗血小板聚集、防治脑水肿、控制血压、血糖、血脂、维持水电解质平衡、预防并发症等常规内科治疗基础上,加入 LMWH (低分子肝素钠或低分子肝素钙)和依达拉奉注射液;对照

组:与试验组一致的常规内科治疗基础上仅加入 LMWH(低分子肝素钠或低分子肝素钙)。

1.1.4 结局指标

主要观察指标:临床疗效显效率、有效率,神经功能缺损评分,不良反应。

①神经功能缺损评分 依据全国第四届脑血管病学术会议制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(1995)》评定^[15]。治愈(基本痊愈):症状与体征基本消失,功能缺损评分减少 91%~100%,生活可以自理,病残程度为 0 级;显效(显著进步):主要症状与体征明显好转,功能缺损评分减少 21 分以上(46%~90%),病残程度 1~3 级;好转(进步):症状与体征明显好转,功能缺损评分减少 8~20 分(18%~45%);无效(无变化):治疗前后症状和体征无改善,功能缺损评分减少小于 8 分(8%以下)或分数增加者(恶化)。

②临床疗效 依据《临床疗效评定标准》评定^[16]。显效率包括:治愈(基本痊愈)+显效(显著进步),有效率包括:好转(进步)。

1.1.5 排除标准

①不符合纳入标准者;②合并有严重心肺肝肾肾功能损害者;③严重高血压(收缩压 > 200 mmHg 和/或舒张压 > 110 mmHg)者;④合并出血性疾病、消化性溃疡、血液病者;⑤过敏性体质者;⑥合并精神或意识障碍者。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库(VIP-维普)、万方数字化期刊全文库、PubMed、MEDLINE、EMBASE 数据库,截止至 2012 年 4 月,并追踪已获文献的参考文献。中英文检索词:进展性脑梗死、依达拉奉、对照试验、随机、安慰剂、progressive cerebral infarction、edaravone、low molecular weight heparin、randomized controlled trial 等。

1.3 数据提取

文献检索结果以数据库形式保存,规范记录。两名研究者分别对符合纳入标准的试验进行资料信息提取,完成后进行交叉比对,必要时致电原文献作者确定试验具体实施过程,如有分歧,通过双方讨论或由第三名研究者协助解决。提取信息时使用统一的数据提取表格。

1.4 文献质量评价

两名评论员按照 Juni 等^[17]和 Cochrane 系统评价员手册 5.0.0 版关于 RCT 的质量评价标准评

价:①随机方法是否正确;②是否采用盲法;③是否做到分配隐藏;④有无失访或退出,如有失访或退出时,是否采用意向治疗分析(intention-to-treat, ITT)。所有治疗标准均满足者,发生偏倚的可能性最低,评为 A 级;如其中任何一条或多条质量评价标准仅部分满足(或不清楚),则该研究存在相应偏倚的可能性为中等,评为 B 级;如其中任何一条或多条完全不满足(未使用或不正确),则该研究存在相应偏倚的可能性最高,评为 C 级。

1.5 统计分析

对所有收集的研究资料,采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。二分类变量资料采用相对危险度(relative risk, RR)为疗效分析统计量,对连续性变量资料计算加权均数差值(weighted mean difference, WMD)或均数差值(mean difference, MD);各效应量均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示,假设检验采用 u 检验,用 Z 值和 P 值表示,当 $P \leq 0.05$ 时表示两组差异有统计学意义。为判断联合各试验进行分析的合理性,采用卡方检验进行各试验间的异质性检验。如同质性好($P > 0.05, I^2 \leq 50%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在显著异质性($P \leq 0.05, I^2 > 50%$),则分析产生异质性的原因,确定是否能采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究特征

初检共获得 82 篇文献,其中 CNKI 24 篇、CBM 25 篇、VIP 19 篇、万方 14 篇。阅读文题排除相同文献后,初筛出 31 篇。进一步阅读摘要和全文后,排除 20 篇,最终纳入 11 篇文献^[18-28],共计 867 例患者,试验组为 434 例,对照组为 433 例。各纳入研究的基本特征详见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

本研究纳入的 11 篇 RCT 均对患者的基线情况进行报道;均提及“随机分配”,其中 10 篇 RCT 虽提及“随机”而未进行详细描述^[18-21, 23-28];所有 RCT 均未报道盲法应用、隐藏分组、失访或退出、ITT 情况;所有文献质量等级均为 C 级。

2.3 统计分析结果

2.3.1 临床疗效显效率

9 篇 RCT 报道了临床疗效显效率^[18-26],各研

表 1 纳入研究的基线特征

纳入研究	性别(男/女)		年龄(岁)		干预措施及疗程		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
雷建明 2011 ^[18]	29/21	31/19	59.4±15.8	58.1±13.7	依达拉奉 30 mg,bid,14 d + LMWHC 0.4 mL,bid,7 d	LMWHC 0.4 mL,bid,7 d	AB
姚志厚 2010 ^[19]	30/15	27/18	35~70(63.7)	37~75	依达拉奉 30 mg,bid,10 d + LMWHC 6.15 KU,q12h,10 d	LMWHC 6.15 KU,q12h,10 d	AB
张格娟 2009 ^[20]	19/16	20/15	62.3±7.5	61.7±7.7	依达拉奉 30 mg,bid,14 d + LMWHC 5 KU,q12h,7 d	LMWHC 5 KU,q12h,7 d	ABC
亢小迪 2007 ^[21]	18/12	19/11	57.6±2.3	56.4±3.5	依达拉奉 30 mg,bid,10~14 d + LMWHC 5 KU,q12h,5 d	LMWHC 5 KU,q12h,5 d	ABC
薛战尤 2010 ^[22]	17/13	16/14	56.8±6.4	58.2±6.8	依达拉奉 30 mg,bid,14 d + LMWHC 6.15 KU,qd,10 d	LMWHC 6.15 KU,qd,10 d	AB
曹文英 2011 ^[23]	23/20	25/18	61.5±12.4	62.0±15.8	依达拉奉 30 mg,bid,14 d + LMWHC 5 KU,q12h,7~10 d	LMWHC 5 KU,q12h,7~10 d	ABC
李登星 2008 ^[24]	20/16	21/15	64.7±11.2	65.2±9.9	依达拉奉 30 mg,bid,10~14 d + LMWHC 0.4 mL,bid,10 d	LMWHC 0.4 mL,bid,10 d	ABC
杨明健 2011 ^[25]	27/23	24/26	62.7±10.3	62.3±10.7	依达拉奉 30 mg,bid,14d + LMWHC 5 KU,q12h,14 d	LMWHC 5 KU,q12h,14 d	ABC
李曼 2010 ^[26]	21/18	23/16	48~75(60.3)	50~73	依达拉奉 30 mg,bid,15 d + LMWHC 5 KU,bid,10 d	LMWHC 5 KU,bid,10 d	ABC
冯铁桥 2009 ^[27]	19/17	20/15	52~78	51~79	依达拉奉 30 mg,bid,14 d + LMWHC 5 KU,q12h,7 d	LMWHC 5 KU,q12h,7 d	C
桂树华 2011 ^[28]	40	40	-	-	依达拉奉 30 mg,bid,14 d + LMWHC 5 KU,bid,14 d	LMWHC 5 KU,bid,14 d	C

A: 临床疗效显效率; B: 临床疗效有效率; C: 神经功能缺损评分。

究间无明显统计学异质性 ($P=0.63, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行合并分析。结果提示两组间

差异有统计学意义 [$RR=1.64, 95\%CI(1.43, 1.88)$], $P<0.000 01$], 见图 1。

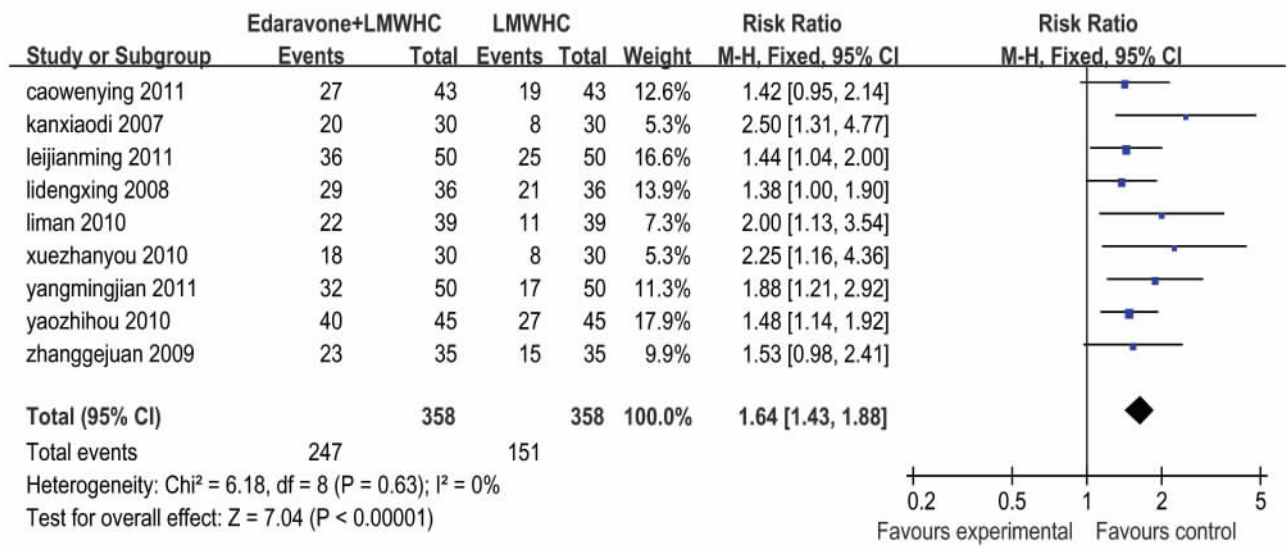


图 1 临床疗效显效率 Meta 分析森林图

2.3.2 临床疗效有效率

9 篇 RCT 报道了临床疗效有效率^[18-26], 各研究间无明显统计学异质性 ($P=0.51, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析。结果表明两组间差异有统计学意义 [$RR=0.70, 95\%CI(0.55, 0.89)$], $P=0.004$], 见图 2。

2.3.3 神经功能缺损评分

8 篇文献报道了治疗前后神经功能缺损的评分^[20-21, 23-28]。治疗前异质性检验, $P=0.75, I^2=0\%$, 可以认为纳入文献无明显异质性。因此,

采用固定效应模型进行合并分析。显著性检验: $Z=0.15, P=0.88>0.05$, 两组间差异无统计学意义; 治疗后异质性检验, $P=0.21, I^2=28\%$, 纳入的文献异质性可以接受。采用固定效应模型进行合并分析。显著性检验: $Z=9.35, P<0.000 01$, 结果表明治疗后两组间差异有统计学意义, 见图 3。

2.3.4 不良反应

在本次纳入研究中共有 6 篇 RCT 报道了不良反应^[18-20, 22, 24, 27], 在冯铁桥等^[27]研究中, 仅在试验组

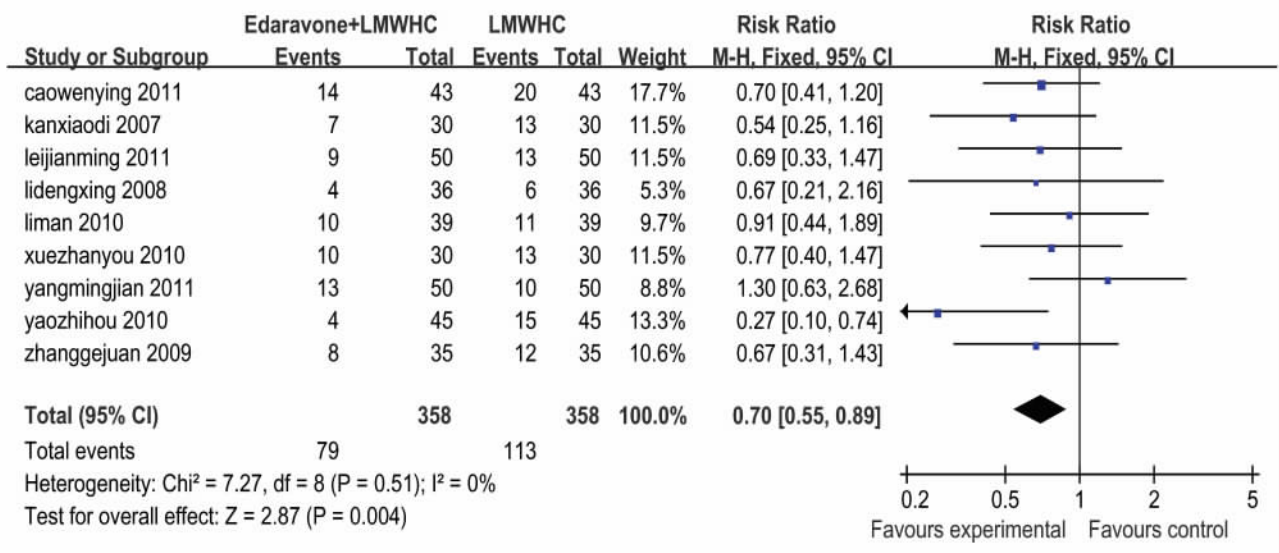


图 2 临床疗效有效率 Meta 分析森林图

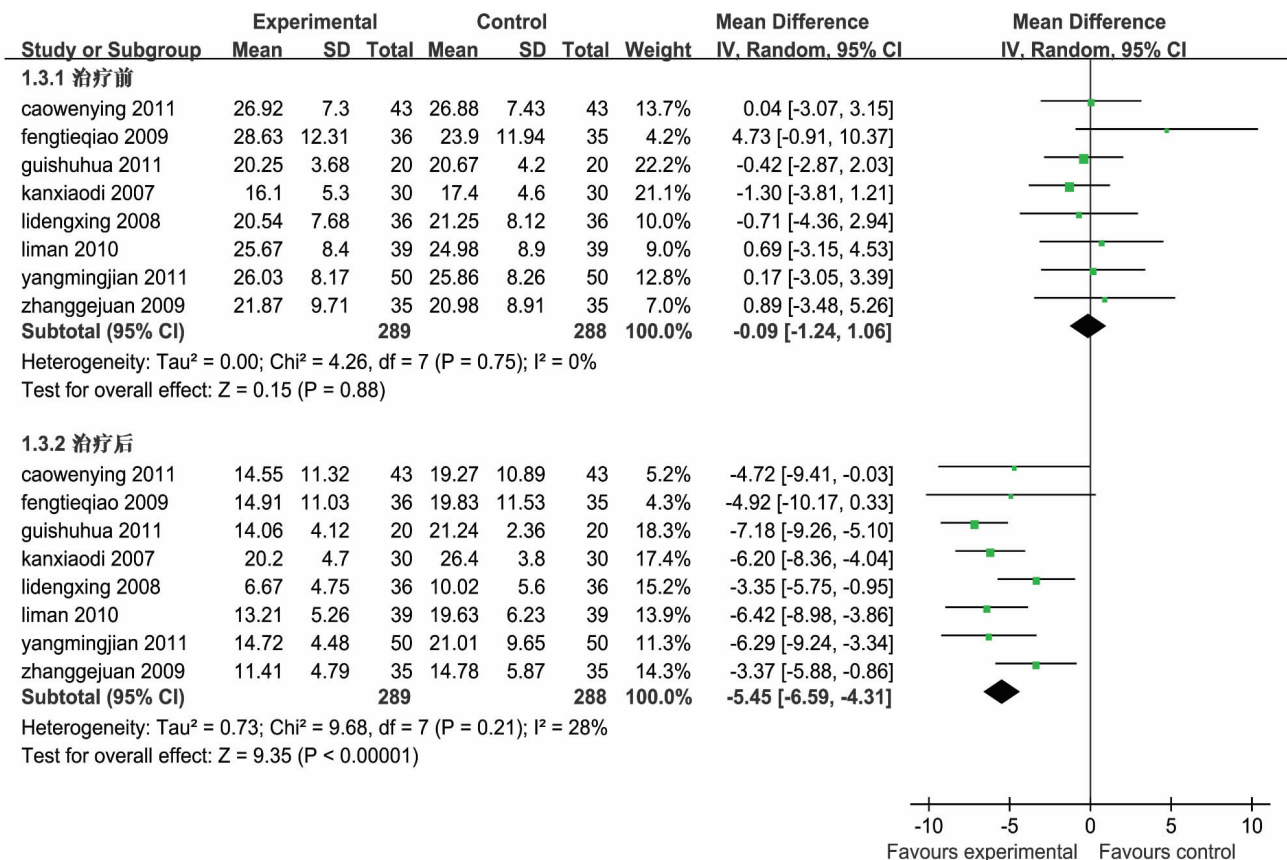


图 3 治疗前后神经功能缺损评分 Meta 分析森林图

出现了不良反应，未纳入不良发应 Meta 分析中，余文献均纳入。两组治疗过程中不良反应发生情况异质性检验， $P=0.53, I^2=0\%$ ，可以认为纳入文献

无明显异质性。采用固定效应模型进行合并分析。显著性检验： $Z=1.71, P=0.09>0.05$ ，两组之间差异无统计学意义，见图 4。

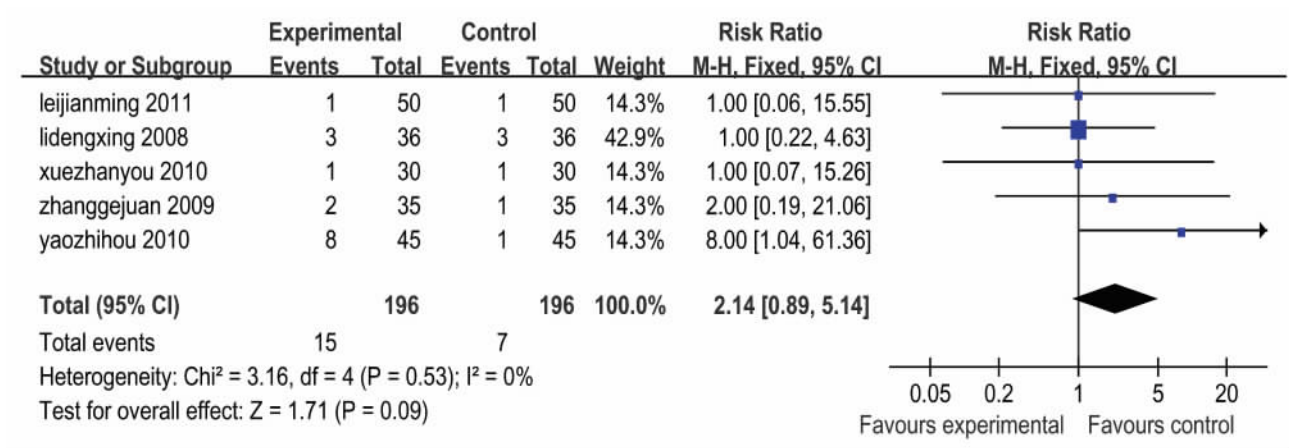


图 4 治疗过程中不良反应 Meta 分析森林图

3 讨论

本次研究旨在了解 LMWH 联合依达拉奉注射液治疗 PCI 在疗效方面是否优于单用 LMWH, 以期在今后临床治疗 PCI 提供循证依据。在此次系统评价中, 我们共纳入 11 项 LMWH 联合依达拉奉治疗 PCI 的观察性研究。

进展性卒中多数发生在起病后 6 小时至 1 周内, 血栓扩展、大动脉或穿支动脉的阻塞、脑水肿、高血压、严重感染及高热、心功能不全、合并出血及肿瘤等都能引发进展性卒中, 但其主要原因还是血栓扩展, 一旦发生, 将严重影响其治疗效果及预后。

LMWH 是由普通肝素经化学或酶学方法解聚而成, 具有半衰期长、生物利用度高、作用持久、抗因子 Xa 活性强等优点, 从而一定程度上避免了普通肝素的易出血等风险, 皮下注射后具有较持久的抗因子 Xa 活性^[29]。Kay 等^[30]所做的随机双盲安慰剂对照研究发现: 对起病 48 小时内有进展的缺血性脑卒中患者, LMWH 可有效改善其在 6 个月时的神经功能缺损症状。近年来, 国内亦有研究表明^[31], LMWH 可有效预防进展性缺血性脑卒中的发生。其可能机制为: LMWH 皮下注射后, 产生抗凝血因子 Xa, 有效降低了血液黏稠度, 防止血栓形成; 到达血管后, 与血管内膜结合, 促进了内源性氨基多糖的释放, 从而抑制血栓的扩展, 有效防止缺血半暗带区的细胞损伤, 预防进展性脑卒中的发生^[32-33]。

依达拉奉自 2004 年在国内上市以来, 已被临床试验证实, 能有效改善急性脑梗死患者的临床

疗效, 国内亦有大量 Meta 分析证实依达拉奉能改善脑梗死患者的远期日常生活能力, 未见明显不良反应^[34-36]。作为一种强效的自由基清除剂、抗氧化剂, 依达拉奉能通过多种途径减少自由基的产生^[11]。其作用机制主要是: ①防止细胞膜脂质过氧化, 阻断自由基对脑组织的损害作用^[37]; ②可减轻由于脑缺血和再灌注时所造成的脑水肿; ③由于自由基参与产生脑血管痉挛^[38], 因此有抑制脑血管痉挛的作用; ④对神经脱落症状也有一定的改善作用, 对迟发性神经细胞坏死有抑制作用等, 从而预防或减缓进展性脑卒中的发生、发展。

本次研究表明, 依达拉奉联合 LMWH 治疗组与对照组相比, 在治疗前, 两组神经功能缺损评分比较显示差异无统计学意义, 但在治疗后, 两组神经功能缺损评分及临床疗效显效率、有效率比较均显示出差异有统计学意义, 进一步表明, 依达拉奉联合 LMWH 在 PCI 治疗效果方面更确切, 对 PCI 患者的预后可能更有参考价值。

然而, 我们必须认识到本次研究的局限性: (1)本次研究纳入的 RCT 均为国内文献, 且存在样本量小、对照组设置不够明确、统计分析依据不足等缺陷; (2)忽视了对失访、退出及随访结果的描述, 导致纳入文献质量不高(均为 C 级), 使得结论的论证强度受到一定程度的影响; (3)本研究虽检索中文和英文 RCT, 最终纳入研究的均为中文文献, 表明可能存在发表偏倚和语言偏倚; (4)纳入文献中有 10 篇文献均未对随机分配的具体方法进行详细描述, 也未使用盲法, 可能存在选择偏倚和实施过程的偏倚; (5)在纳入研究的文献中, 存在对照组是低分子肝素钠或者低分子肝素钙, 这

两者的不统一,也可能是导致不良反应有差异的一个原因,可能存在选择偏倚。

故本研究只能作为评价 LMWH 联合依达拉奉注射液治疗 PCI 的线索和参考,更为确切的结论还有待于以后严格的大规模的多中心 RCT 去证实,以提高实施和报道质量,增强论证强度。在以后 LMWH 联合依达拉奉治疗 PCI 的大规模临床试验中,以下几点需要改进:(1)严格采用随机化的分配方法,以保证组间良好的可比性,并可减少偏倚的产生。(2)延长随访时间,并详细报告失访人数及失访原因,尽可能进行意向性分析(ITT 分析)。(3)统一用药的剂量和疗程。(4)保证纳入试验的 PCI 患者疾病的严重程度一致。(5)采用统一的临床客观指标来判断疗效,如:临床疗效显效率、有效率,治疗前后 NIHSS 评分,日常生活能力指数等。(6)增加不良反应的疗效报道,并且设计好判定不良反应记录的标准化统一方案。

4 结 论

本系统评价结果提示,LMWH 联合依达拉奉注射液治疗 PCI 疗效优于单用 LMWH,两组安全性无明显差异。但受到纳入文献质量限制,以上结论尚需高质量的临床试验进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] 王维治,罗祖明. 神经病学 [M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 134-135.

[2] Davalos A, Toni D, Iweins F, et al. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: Potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) [J]. *Stroke*, 1999, 30(12):2631-2636.

[3] Barber M, Stott DJ, Langhorne P. An internationally agreed definition of progressing stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18(3): 255-256.

[4] Sumer M, Ozdemir I, Erturk O. Progression in acute ischemic stroke: Frequency, risk factors and prognosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2003, 10(2): 177-180.

[5] Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: Clinical characteristics and impact on outcome [J]. *QJM*, 2006, 99(9): 625-633.

[6] Caplan LR. Treatment of "progressive" stroke [J]. *Stroke*, 1991, 22(5): 694-695.

[7] Baker RN. Anticoagulant therapy in cerebral infarction. Report on cooperative study [J]. *Neurology*, 1962, 12: 823-35.

[8] Carter AB. Anticoagulant treatment in progressing stroke [J]. *Br Med J*, 1961, 2(5244): 70-73.

[9] Falkon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin

(RO-11)—A three way cross-over study in healthy volunteers [J]. *Thromb Res*, 1995, 78(1): 77-86.

[10] Tanaka M. Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotective agent [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119(5): 301-308.

[11] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(3): 222-229.

[12] Nakase T, Yoshioka S, Suzuki A. Free radical scavenger, edaravone, reduces the lesion size of lacunar infarction in human brain ischemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 39.

[13] 锁建军,苏艳峰. 依达拉奉治疗急性脑梗死 60 例临床疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(3):46-47.

[14] 中华医学会神经科分会. 各类脑血管病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379-381.

[15] 脑卒中患者临床神经功能缺损程序评分标准(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381.

[16] Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups [J]. *Stroke*, 2000, 31(6): 1240-1249.

[17] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinicaltrials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303): 42-46.

[18] 雷建明. 低分子肝素钙联合依达拉奉治疗急性进展性脑梗死 50 例临床观察 [J]. *广东医学院学报*, 2011, 29(4):410-411.

[19] 姚志厚. 低分子肝素钙联合依达拉奉治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. *中国社区医师(医学专业半月刊)*, 2010, 1(12):26.

[20] 张格娟,狄政莉,田晔. 依达拉奉联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死的临床观察 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 21(30):2639-2640.

[21] 亢小迪,马晓娟,杜敢琴. 依达拉奉联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死的临床研究 [J]. *柯南科技大学学报(医学版)*, 2007, 4(25):282-284.

[22] 薛占尤,李祯,刚书成,等. 依达拉奉联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死疗效分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 17(13):24-25.

[23] 曹文英,谷雄荣,唐惠祥,等. 依达拉奉联合低分子肝素治疗急性进展性脑梗死 86 例临床观察 [J]. *中国当代医药*, 2011, 11(18):29-30.

[24] 李登星. 依达拉奉联合低分子肝素治疗进展性脑梗死 36 例的疗效观察 [J]. *广西医学*, 2008, 8(30):1176-1177.

[25] 杨明健. 依达拉奉联合低分子肝素治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. *卒中与神经疾病*, 2011, 4(18):247-248.

[26] 李曼. 依达拉奉联合低分子肝素治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2010, 2(12):151.

[27] 冯铁桥,黎四平. 低分子肝素钙联合依达拉奉治疗急性进展性脑梗死 36 例临床分析 [J]. *海南医学*, 2009, 8(20):47-48.

(下转第 229 页)

可能会导致各研究结果间存在临床异质性,会在一定程度上影响结果,从而可能会影响结论。

本荟萃分析纳入的7项研究的方法学存在诸多缺陷:(1)仅2项研究提及具体随机方法,所有研究均未采用盲法及分配隐藏;(2)所有研究均未描述失访及退出的情况;(3)未进行样本含量的估算,大部分样本量较小;(4)4项研究未具体描述基线是否可比。由于纳入研究的总体研究质量偏低,从而影响最终结论的可靠性,需谨慎对待上述研究结果。国内临床研究总体质量不尽如人意,这也需要我们在日后的研究中修正研究设计的缺陷,提高我国的文献水平。

目前 rhTPO 及 rhIL-11 这两种血小板生长因子正广泛应用于临床。尽管本荟萃分析的数据表明 rhTPO 的临床疗效更优,但数据应用仍需谨慎行事,期待日后更多设计良好的大型随机对照临床试验证实本结果。

[参 考 文 献]

- [1] Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: Current status of thrombopoietic agents [J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1 Suppl 2): s26-s32.
- [2] 马军. 重组人白细胞介素 11 在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(12): 948-950.
- [3] Kaushansky K. Thrombopoietin: The primary regulator of platelet production[J]. *Blood*, 1995, 86(2): 419-431.
- [4] Paul SR, Bennett F, Calvetti JA, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(19): 7512-7516.
- [5] Saitoh M, Taguchik, Momose K, et al. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing lewis lung carcinoma cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 49(2): 161-166.
- [6] Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.2 [J]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [7] 戴晓芳, 喻杰, 刘莉, 等. 重组人血小板生成素治疗化疗相关血小板减少的临床价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(8): 623-625.
- [8] 鞠艳芳, 李方, 赵宏, 等. 重组人血小板生成素治疗实体瘤化疗所致血小板减少的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(5): 937-938.
- [9] 喻杰, 戴晓芳, 刘莉, 等. rhTPO 和 IL-11 治疗 NSCLC 化疗后血小板减少症的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(5): 374-376.
- [10] 刘飞, 余忠贞, 邱红, 等. 重组人血小板生成素对比重组人白细胞介素-11 治疗肺癌化疗后血小板减少的临床观察[J]. *中国血液流变学杂志*, 2010, 20(1): 117-119.
- [11] 王理杨, 蒙荣钦, 张瑜, 等. 重组人血小板生成素治疗肿瘤化疗后血小板减少的临床观察[J]. *华西医学*, 2010, 25(9): 1686-1688.
- [12] 陈坚, 瞿琴, 魏燕, 等. 重组人促血小板生成素与重组人白细胞介素-11 治疗肿瘤患者血小板减少症的疗效比较[J]. *实用肿瘤杂志*, 2010, 25(3): 318-320.
- [13] 鲁惠敏, 鲁会卿, 王景昌. 重组人血小板生成素与白介素-11 治疗白血病化疗后血小板减少症的疗效比较[J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(2): 86-88.
- [收稿日期] 2012-11-04
-
- (上接第 224 页)
- [28] 桂树华, 胡玲玲, 孔亮, 等. 低分子肝素钙联合依达拉奉治疗进展性脑梗死的疗效及对血清 NO 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 1(31): 3170-3171.
- [29] Diquelou A, Dupouy D, Cariou R, et al. A comparative study of the anticoagulant and anti-thrombotic effects of unfractionated heparin and a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in an experimental model of human venous thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 1995, 74(5): 1286-1292.
- [30] Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1588-1593.
- [31] 易兴阳, 张顺开, 潘继豹, 等. 低分子肝素对进展性缺血性脑卒中预防作用的探讨[J]. *临床神经病学杂志*, 2001, 14(4): 203-205.
- [32] Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study [J]. *JAMA*, 1987, 258(9): 1183-1186.
- [33] Heros, RC, Korosue, K. Hemodilution for cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 1989, 20(3): 423-427.
- [34] 印卫兵, 王蔚, 丁新生, 等. 在中国应用依达拉奉治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(10): 532-537.
- [35] 李莉, 周延安. 依达拉奉治疗急性脑梗死疗效 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2009, 18(6): 411-413.
- [36] 阳清伟, 刘鸣, 张世洪, 等. 依达拉奉治疗急性脑梗死的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2006, 6(1): 18-22.
- [37] Peters O, Back T, Lindauer U, et al. Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(2): 196-205.
- [38] Shishido T, Suzuki R, Qian L, et al. The role of superoxide anions in the pathogenesis of cerebral vasospasm [J]. *Stroke*, 1994, 25(4): 864-868.
- [收稿日期] 2012-10-23