

·数字中医药·

本文引用:张家明,周小毛,梁 银,余 妮,余尚贞.桂枝茯苓丸佐治急性缺血性脑卒中临床疗效及安全性的 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报, 2017,37(10):1143-1148.

## 桂枝茯苓丸佐治急性缺血性脑卒中临床疗效及安全性的 Meta 分析

张家明<sup>1</sup>,周小毛<sup>1</sup>,梁 银<sup>2</sup>,余 妮<sup>2</sup>,余尚贞<sup>3\*</sup>

(1.暨南大学中医学院,广东 广州 510000;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;

3.暨南大学附属江门中医院脑病科,广东 江门 529000)

**[摘要]** **目的** 系统评价桂枝茯苓丸治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性。**方法** 计算机检索中国科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(wanfang)、Web of Science、Medline 及 PubMed。检索时间均为从该数据库最早收录时间至 2017 年 2 月,手工检索作为辅助,收集桂枝茯苓丸治疗急性缺血性脑卒中的临床随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(quasi-RCT),依据 Cochrane 协作网系统评价方法进行评价,使用 Revman 5.3 进行 Meta 分析。**结果** 经筛选纳入 6 篇文献,共 451 例。Meta 分析结果显示:桂枝茯苓丸组临床有效率[RR=1.16,95% CI (1.06,1.26),P=0.000 7],2 个采用 NIHSS 评估神经功能缺损试验(107 例)结果显示[WMD=0.55,95% CI(-0.69,1.79),P=0.39]。描述性分析结果显示不良反应发生率,复发率低。**结论** 桂枝茯苓丸联合常规治疗具有一定疗效,且不良反应少,安全性较高,然而对神经功能缺损症状改善未见显著疗效。但由于现有研究数量和质量限制,今后仍需要进行更多高质量的随机对照试验研究以提供更可靠的循证医学证据。

**[关键词]** 桂枝茯苓丸;急性缺血性脑卒中;Meta 分析;随机对照试验

**[中图分类号]**R255.2;R743.3

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.010.025

### Efficacy and Safety of Guizhi Fuling Pill for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis

ZHANG Jiaming<sup>1</sup>, ZHOU Xiaomao<sup>1</sup>, LIANG Yin<sup>2</sup>, YU Ni<sup>2</sup>, YU Shangzhen<sup>3\*</sup>

(1. College of TCM, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Jiangmen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Jinan University, Jiangmen, Guangdong 529000, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the effects and safety of Guizhi Fuling (GZFL) pill for patients with acute ischemic stroke. **Methods** All randomized controlled trials (RCTs) and quasi-randomized control trial (quasi-RCTs) on GZFL pill for patients with acute ischemic stroke were collected by electronically searching VIP, CNKI, CBM, Wanfang, Wed of Science, Medline and PubMed Database from the earlist establishment time to February 2017. A meta-analysis of relevant data were performed by using RevMan 5.3 software according to Cochrane system-atic review. **Results** Six RCTs or quasi-RCTs involving 451 patients were included. The baseline data was comparable in all trials. The result of meta-analysis showed that the effective rate in the GZFL capsule treatment group could be enhanced[RR=1.16,95% CI(1.06,1.26), P=0.000 7]. Meta-analysis of 2 trials (n=107), in which neurological deficits were assessed by NIHSS, show that GZFL pill fail to decrease NIHSS scores [WMD=0.55,95% CI (-0.69, 1.79), P=0.39. And the analysis results show that lower rate of adverse effects and recurrence. **Conclusion** GZFL pill combined with routine treatment is effective in the treatment of acute ischemic stroke and have less adverse effects. Yet, it fail to improve neurological deficits. But our researches need to be verified by more high-quality RCTs due to the relative low quality.

**[Keywords]** Guizhi Fuling pill; acute ischemic stroke; Meta-analysis; randomized controlled trial

**[收稿日期]**2017-05-20

**[作者简介]**张家明,男,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合神经内科。

**[通讯作者]**\*余尚贞,女,硕士,主任中医师,E-mail:ysz6521@126.com。

缺血性脑卒中是脑血管病中最常见的一种类型,约占全部急性脑血管病的70%。是指因脑部血液循环障碍,缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化<sup>[1]</sup>。具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率等特点<sup>[2]</sup>。因此,给个人、家庭、社会均带来沉重的心理或者经济负担。

桂枝茯苓丸首载于《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治第二十》,经云:“妇人宿有癥病,经断未及三月,而得漏下不止……所以血不止者,其癥不去故也,当下其癥,桂枝茯苓丸主之”。桂枝茯苓丸方由桂枝、茯苓、牡丹(去心)、桃仁(去皮尖,熬)、芍药各等分组成,具有消瘀化癥的功效,主治癥病导致的漏下。现代临床运用与研究中多集中于妇产科疾病,包括子宫内膜异位症、子宫肌瘤、原发性痛经等等。同时,近现代也有许多医家提出桂枝茯苓丸运用于临床其他领域的思路及做出的相关的研究。如:肿瘤、类风湿关节炎、糖尿病肾病、以及心脑血管疾病等等。现代药理学研究表明,桂枝茯苓丸具有抗炎、抗氧化、改变血液流变学、保护血管内皮细胞、免疫调节等作用<sup>[3]</sup>。本研究就桂枝茯苓丸治疗急性缺血性脑卒中的随机对照试验进行Meta分析,以期为临床应用提供参考和证据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 试验设计 不限是否采用盲法、分配隐藏的方法及纳入病例数量。选取随机对照试验(RCT)、半随机对照试验(quasi-RCT)。

1.1.2 研究对象 急性缺血性脑卒中患者(纳入病例被公认、权威的诊断标准确诊),发病后14 d内入院,患者年龄>18岁,性别不限。对照组和试验组的基线具有可比性。

1.1.3 干预措施 (1)试验组桂枝茯苓丸或其加减方+常规治疗;对照组常规治疗;(2)试验组桂枝茯苓丸或其加减方+常规治疗;对照组其他药物+常规治疗。常规治疗予改善血循环、保护神经、抗血小板及内科对症支持治疗等等。试验组与对照组其他干预措施保持一致。对桂枝茯苓丸所用剂量、剂型、给药次数、给药时间段、疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要指标为临床总有效率,即总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%;次要

指标包括美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分、不良反应发生情况。

### 1.2 排除标准

个案报道、综述、经验总结和动物实验等非临床试验研究;数据不完整;结局指标不符合要求的文献。

### 1.3 检索策略

运用计算机检索中国科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库(wanfang)、Medline、Web of Science 以及 PubMed。检索文献时间选择为从该数据库最早收录时间至2017年2月。以中文检索主题为桂枝茯苓丸与脑梗死、缺血性卒中、中风、脑梗塞分别组合进行搜索。英文检索词包括:Guizhi-Fuling capsule、Guizhi-Fuling Wan、Guizhi-Fuling-decoction、Guizhi-Fuling formula、gui-zhi-fu-ling-wan、Keishi-bukuryo-gan。相关资料和参考文献目录运用手工检索并且用数据提取表提取文献数据。

### 1.4 数据收集与提取

由2位研究成员对资料进行整理、纳入。首先,阅读文章题目及摘要排除不符合纳入标准的文献,对不确定是否纳入的文献应阅读全文后再进行判断;然后,相互交叉核对纳入结果;最后,对于有分歧的地方交由第三位研究者展开讨论决定是否纳入。文献的提取均按照Cochrane系统评价员手册进行质量评价(包括结果数据是否完整、随机分组方法、是否使用盲法、是否分配隐藏等等)。

### 1.5 统计分析

采用Revman 5.3进行统计分析。统计资料为二分类变量时,运用相对危险度(RR)和95%可信区间(95%CI)为效应分析统计量,分析指标为连续变量时,采用均数差(mean difference,MD)和95%CI作为疗效统计量。

异质性检验:采用卡方检验。当 $(P>0.10, I^2<50\%)$ 时,无统计学异质性,采用固定效应模型行Meta分析;当 $(P<0.10, I^2>50\%)$ 时,存在统计学异质性,如果没有明显临床异质性或方法学异质性,则使用随机效应模型行Meta分析;当存在临床异质性,根据其来源进行敏感性分析或亚组分析。若异质性过大放

弃 Meta 分析,使用描述性分析。Meta 分析结果用森林图表示,发表偏倚用漏斗图表示。

## 2 结果

### 2.1 研究筛选流程及纳入数据特征

初检索出相关文献 253 条,其中中文数据库 186 篇,英文数据库 67 篇。通过 3 名研究人员严格筛选后,纳入 6 个试验<sup>[4-9]</sup>,均为中文文献,共 451 个病例。6 个试验均对临床总有效率进行评定。文献筛选流程及结果见图 1,纳入研究的基本特征见表 1。

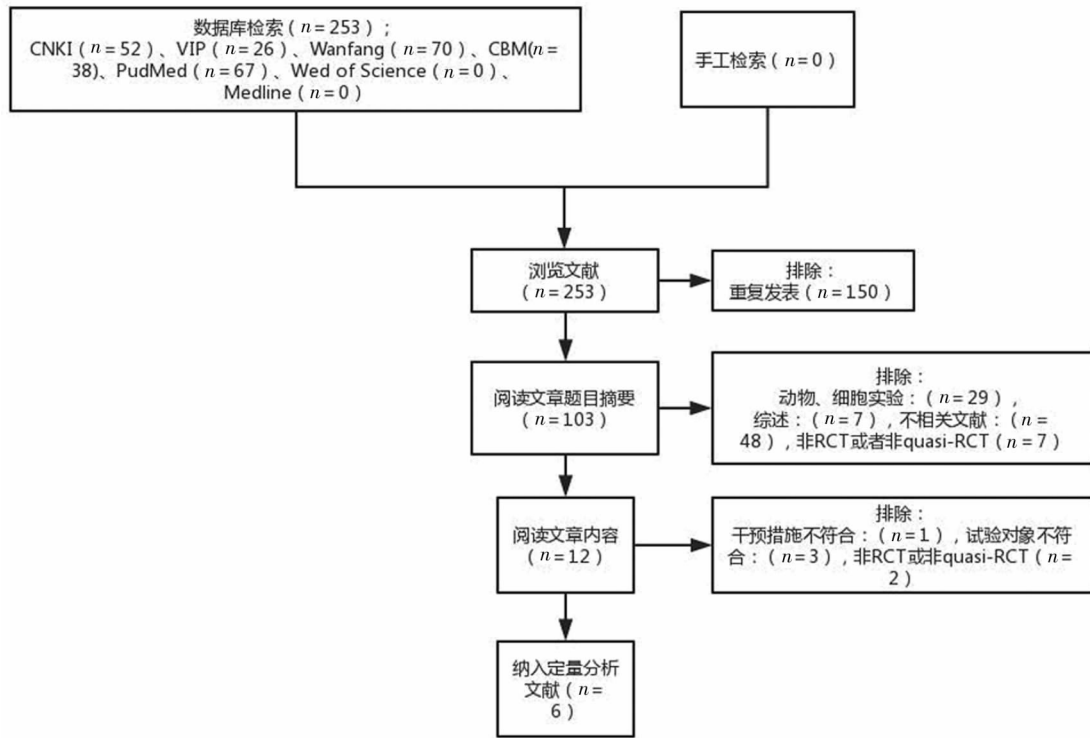


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	基线比较	例数		干预措施		结局指标
		治疗组	对照组	试验组	对照组	
陈志勇 2011	可比	40	40	桂枝茯苓丸+常规治疗	常规治疗	①
李太峰 2011	可比	60	60	桂枝茯苓丸加减+常规治疗	糖脑康汤+常规治疗	①
寇宗莉 2012	可比	42	42	桂枝茯苓丸+常规治疗	常规治疗	①
杜莉莉 2014	可比	20	20	桂枝茯苓丸+常规治疗	常规治疗	①②③
张 铂 2015	可比	30	30	桂枝茯苓丸加减+常规治疗	常规治疗	①③
赵小敏 2017	可比	34	33	桂枝茯苓丸加减+常规治疗	常规治疗	①②③

注:①临床总有效率,②NIHSS 评分,③不良反应。

### 2.2 质量评价

纳入的 6 项试验均采用随机分组,2 项研究描述了采用随机数字表法分组<sup>[5,8]</sup>,1 项研究描述了采用入院时间顺序随机分组<sup>[9]</sup>,其余 3 项试验均未描述具体分组方法。所纳入试验基线均可比,但均未描述是否实施分配隐藏。其中 1 项试验描述使用了双盲<sup>[5]</sup>,1 项使用了单盲<sup>[8]</sup>,其他试验均未报告是否使用盲法。根据 Cochrane 协作网质量评价工具,纳入此研究的质量相对较低,不能排除存在偏倚的可能性。纳入研究的偏倚分析见图 2。

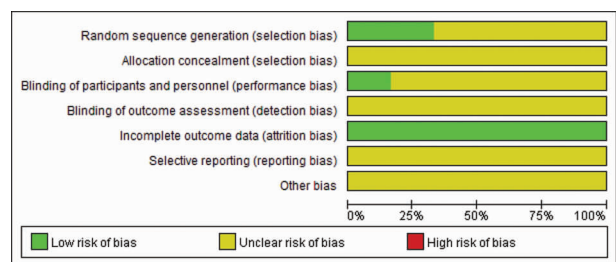


图 2 纳入文献的偏倚风险分析

### 2.3 总有效率

所纳入 6 项研究均进行总有效率报道,考虑纳入文献干预措施差异,故行亚组分析。研究显示,桂

桂枝茯苓丸联合常规治疗与常规治疗总有效率比较, 异质性检验结果显示各研究间具有同质性 ( $P=0.27$ ,  $I^2=23\%$ ), 选用固定效应模型。结果显示, 桂枝茯苓丸组临床有效率高于对照组, 其差异有统计学意义 [ $RR=1.16$ ,  $95\% CI(1.06, 1.26)$ ,  $P=0.0007$ ], 菱形位于无效竖线的右侧, 故认为桂枝茯苓丸联合常规治疗提高临床总有效率仍具有统计学意义 [ $RR=$

$1.13$ ,  $95\% CI(1.03, 1.24)$ ,  $P=0.01$ ]。提示临床有效率的效应量敏感性低及结果具有良好的稳定性。桂枝茯苓丸联合常规治疗与糖脑康汤联合常规治疗总有效率比较结果为: [ $RR=1.21$ ,  $95\% CI(1.06, 1.38)$ ,  $P=0.006$ ], 2个亚组结果均具有统计学意义, 提示联合桂枝茯苓丸治疗可能有效提高对缺血性脑卒中治疗的总有效率。见图3。

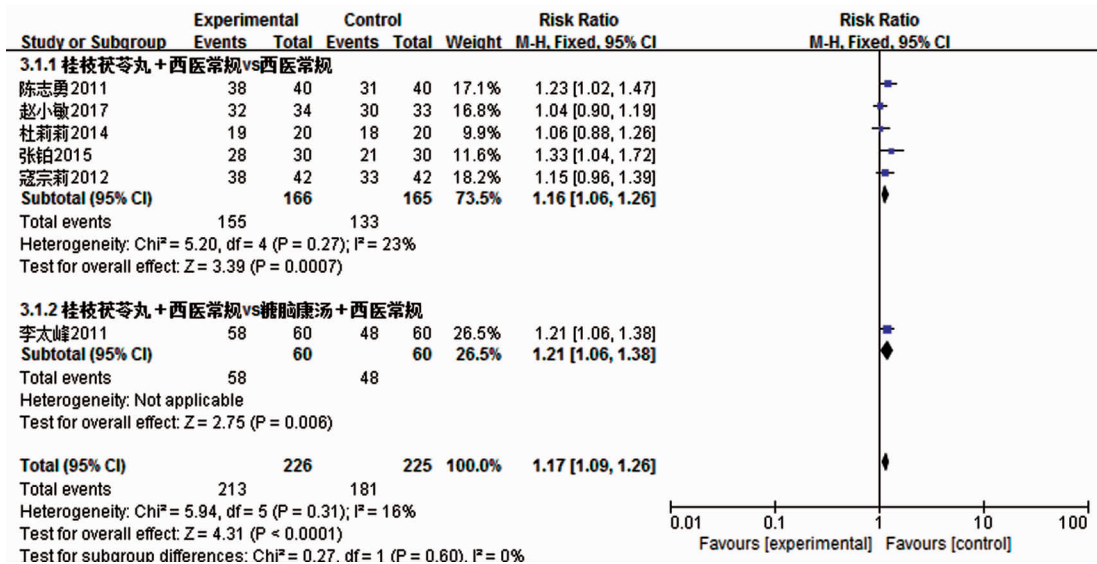


图3 临床总有效率的 Meta 分析

在桂枝茯苓丸联合常规治疗与常规治疗比较基础上, 根据疗程将5个研究<sup>[4,5,7-9]</sup>分成2个亚组 ( $\leq 2$ 周,  $\geq 4$ 周) 进行分析。疗程  $\geq 4$ 周: 异质性检验为  $P=0.64$ ,  $I^2=0\%$ , 采用固定效应模型, 结果为 [ $RR=1.19$ ,  $95\% CI(1.04, 1.35)$ ,  $P=0.01$ ]。疗程  $\leq 2$ 周: 异质性检验为  $P=0.15$ ,  $I^2=47\%$ , 采用固定效应模型, 结果为 [ $RR=1.13$ ,  $95\% CI(1.01, 1.26)$ ,  $P=0.03$ ]。分别对2

亚组改变合并效应量统计分析模型进行敏感性分析, 疗程  $\geq 4$ 周: [ $RR=1.19$ ,  $95\% CI(1.04, 1.35)$ ,  $P=0.009$ ], 疗程  $\leq 2$ 周: [ $RR=1.10$ ,  $95\% CI(0.95, 1.28)$ ,  $P=0.19$ ], 结果提示疗程  $\leq 2$ 周时结果稳定性较差。提示桂枝茯苓丸联合常规治疗时疗程  $\geq 4$ 周可能优于疗程  $\leq 2$ 周。见图4。

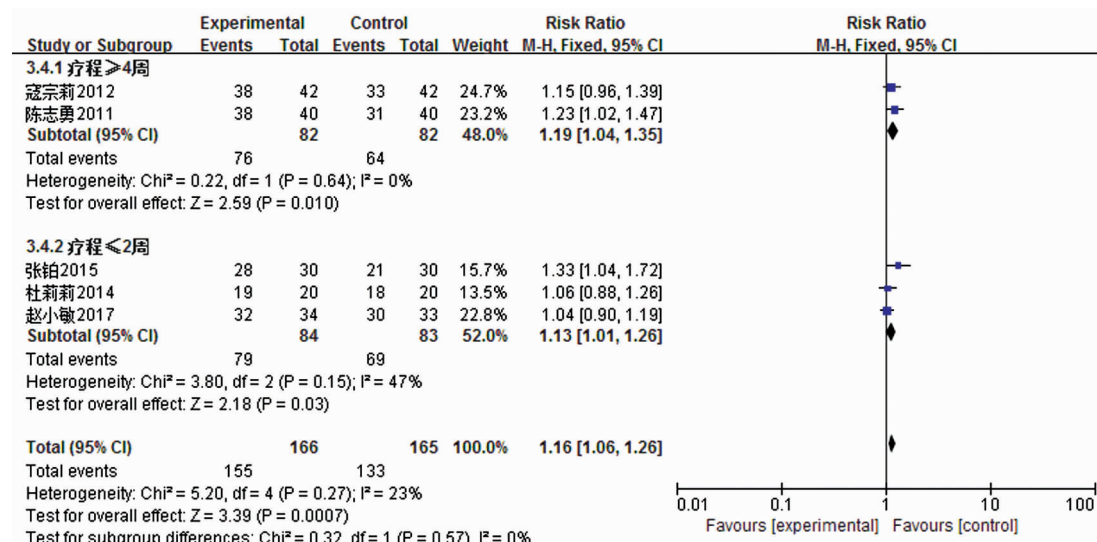


图4 桂枝茯苓丸联合常规治疗 vs 常规治疗临床有效率的 Meta 分析



## 2.4 神经功能缺损评分

采用美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS) 评价桂枝茯苓丸联合常规治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损评分的影响。2 项研究报道了神经功能缺损评分,各研究结果间没有统

计学异质性 ( $P=0.39, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行疗效分析, 见图 5, Meta 分析结果提示桂枝茯苓丸联合常规治疗未能明显促进急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损改善 [WMD=0.55, 95% CI(-0.69, 1.79),  $P=0.39$ ]。

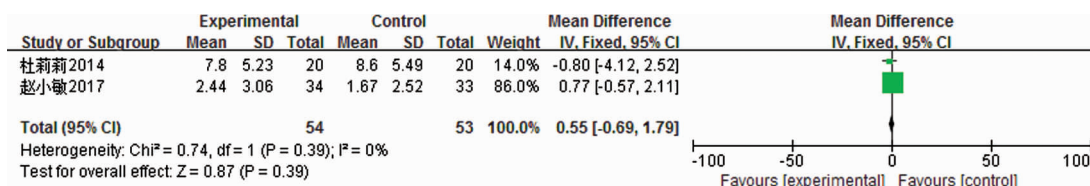


图 5 治疗组与对照组在降低急性缺血性卒中患者 NIHSS 的比较

## 2.5 发表偏倚探讨

治疗总有效率漏斗图分析, 见图 6, 结果显示倒漏斗图不对称, 提示可能存在发表偏倚, 分析其原因可能为研究试验方法学质量较低; 样本量小; 纳入过少研究; 阴性结果的试验可能未发表等等。

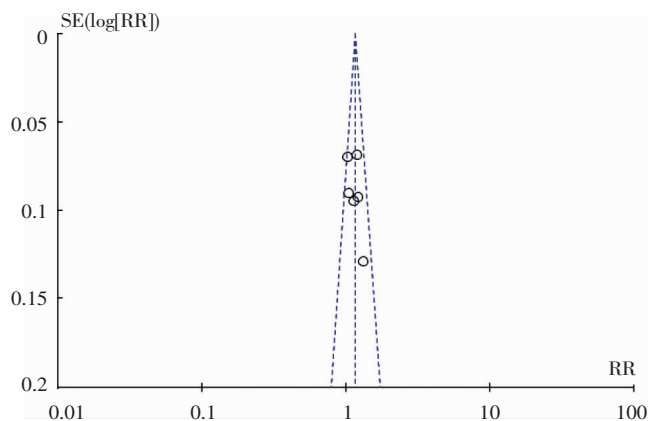


图 6 治疗总有效率漏斗图

## 2.6 不良反应与安全性

6 篇文献中, 有 3 篇文献对不良反应及安全性问题进行描述, 张铂等<sup>[9]</sup>对不良反应率进行了比较, 治疗组不良反应率为 10%, 优于对照组的 30%。而且, 对患者进行平均随访约 10 个月情况下, 治疗组复发率为 6.6%, 优于对照组的 36.6%。在一定程度上说明桂枝茯苓丸有较好的长期疗效及安全性。杜莉莉等<sup>[8]</sup>没有发现不良反应事件, 同时三大常规、肝肾功能、凝血功能无异常改变。赵小敏等<sup>[9]</sup>没有发现治疗前后肝肾功能、血常规、凝血功能存在明显异常, 并无特殊不良事件发生。其余 3 篇未提及或未描述不良反应。

## 3 讨论

### 3.1 疗效分析

本研究共纳入 6 个随机或者半随机试验, 共 451 例患者。Meta 分析结果提示在常规治疗基础上应用桂枝茯苓丸或者其加减方可能有助于提高急性缺血性脑卒中有效率。而桂枝茯苓丸使用疗程长短可能对有效率产生一定的影响。但未能明显促进急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损改善。鉴于本 Meta 分析所纳入的所有研究质量偏低与局限性, 该结论为临床提供依据的可靠性尚有所欠缺, 尚需要严格的、大样本、多中心的随机双盲试验加以验证。

### 3.2 本研究局限性

(1) 纳入研究方法学质量总体较低, 所纳入的 6 项研究均提及随机, 有 3 项研究未对其随机方法进行详细描述, 所有研究均未表明是否使用分配隐藏; 有 4 项研究未表明是否实施盲法; (2) 所纳入研究为单中心前瞻性研究, 样本量较小, 最小的例数为 40; 同时, 服药剂量、剂型、服药时间点、疗程均不统一、对照组用药可能存在差异, 均对评价结果产生一定影响; (3) 纳入研究均是国内研究, 且只检索中英文数据库, 纳入研究数量较少, 均降低该 Meta 分析的证据强度和推荐等级; (4) 手工检索的局限性及未检索出灰色文献, 导致发表偏倚的可能性增大。因此对该 Meta 分析的结论需持谨慎态度。

对目前的分析结论显示, 桂枝茯苓丸联合常规疗法治疗急性缺血性脑卒中优于常规治疗, 且药物安全性较高。但鉴于现阶段的本研究存在不足, 在以

后所开展的临床研究中,需设计严谨的、大样本的、多中心随机对照试验来进一步验证其疗效。并应对复发率、长远疗效评估等进行长期随访,从而得出更为可靠的结论指导临床实践。

### 3.3 治疗机制探讨

急性缺血性脑卒中是神经科最常见疾病之一,属于中医学“中风病”范畴。在总结前人的中风病理理论认识基础上,现代研究结论认为痰瘀互结贯穿中风病总过程<sup>[10]</sup>。因此活血化瘀法应为治疗缺血性中风的基本方法,尤其在疾病的急性期,以标实为主要矛盾时,痰瘀同治就格外重要。

桂枝茯苓丸是著名的活血利水方,组成包括芍药、桂枝、桃仁、茯苓、牡丹,方中桂枝温经通络,配合茯苓达到健脾利水消痰作用,丹皮、芍药、桃仁活血散瘀消癥,共奏活血消痰利水之功,这与缺血性中风痰瘀互结病理特征一致。同时,现代药理研究表明桂枝茯苓丸具有抗炎、免疫调节、改善血液流变等作用<sup>[11]</sup>。现代动物实验证明桂枝茯苓丸可通过抑制兴奋性氨基酸、抑制缺血及再灌注后钙离子大量内流、拮抗炎症反应、拮抗一氧化氮介导神经损伤等作用机制<sup>[12-14]</sup>,从而达到治疗脑缺血的作用。综上,桂枝茯苓丸适用于缺血性中风的治疗及有助于缺血性中风疗效的提高。

### 参考文献:

[1] 吴江,贾建平.神经病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:179-180.

- [2] Sveinsson OA, Kjartansson O, Valdimarsson EM. Cerebral ischemia/infarction—epidemiology, causes and symptoms[J]. Laeknabladid, 2014, 100(5):271-279.
- [3] Hikiami H, Goto H, Sekiya N, et al. Comparative efficacy of Keishi-bukuryo-gan and pentoxifylline on RBC deformability in patients with "oketsu" syndrome[J]. Phytomedicine, 2003, 10(6-7): 459-466.
- [4] 陈志勇.桂枝茯苓丸佐治缺血性中风疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(13):68-69.
- [5] 张 铂,王 兵,王勇强,等.桂枝茯苓丸加味治疗缺血性中风 30 例[J].河南中医,2015(4):685-686.
- [6] 李太峰.桂枝茯苓丸合金匮肾气丸治疗糖尿病脑梗死疗效分析[J].实用中医药杂志,2011,27(10):656-657.
- [7] 寇宗莉,王 记.桂枝茯苓胶囊对缺血性脑卒中患者神经功能的影响[J].甘肃中医学院学报,2012,29(1):26-28.
- [8] 杜莉莉.桂枝茯苓丸颗粒对急性脑梗塞脑缺血损伤炎症反应的干预作用[D].广州:广州中医药大学,2014.
- [9] 赵小敏,李志彬,李桂玲,等.桂枝茯苓丸加味治疗中风痰瘀阻络证疗效观察[J].光明中医,2017,32(3):346-347.
- [10] 王永炎,张伯礼.中医脑病学[M].北京:人民卫生出版社,2007:155-158.
- [11] 苏真真,李 娜,曹 亮,等.桂枝茯苓胶囊主要药理作用及临床应用研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(6):989-992.
- [12] 张雨梅,谢恺舟,王以兰.桂枝茯苓丸加减方对脑缺血及再灌注过程中 Ca<sup>2+</sup>、氨基酸水平的变化研究[J].中国中药杂志,1998,23(9):558-559.
- [13] 张建荣,任月朗,邢小燕.复方桂枝茯苓丸对脑缺血再灌注损伤大鼠 NOS、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 的影响[J].四川中医,2009(4):13-15.
- [14] Li TJ, Qiu Y, Mao JQ, et al. Protective effects of Guizhi-Fuling-Capsules on rat brain ischemia/reperfusion injury[J]. J Pharmacol Sci, 2007, 105(1): 34-40.

(本文编辑 马 薇)