

· 论著 ·

尼莫地平联合依达拉奉治疗高血压脑出血的 Meta 分析

陈谦学¹, 丁大成¹, 秦军^{2*}

1. 武汉大学人民医院神经外科, 湖北 武汉 430060

2. 湖北医药学院附属太和医院神经外科二病区, 湖北 十堰 442000

摘要:目的 系统评价尼莫地平联合依达拉奉治疗高血压脑出血的临床疗效和安全性。方法 严格按照纳入、排除标准,检索 PubMed、Cochrane Database of Systematic Reviews、EMbase、CNKI、VIP、Wanfang Data 及 CBM 中关于尼莫地平联合依达拉奉治疗高血压脑出血的随机对照试验(RCT),采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 篇文献,包括 610 例患者。Meta 分析结果显示:尼莫地平联合依达拉奉治疗组在治疗高血压脑出血总有效率明显高于对照组(OR = 3.15, 95% CI: 2.06 ~ 4.83);治疗后两组患者神经功能缺损评分、脑血肿、水肿带体积均显著降低($P < 0.05$),但治疗组神经功能缺损评分、脑血肿、水肿带体积显著低于对照组($P < 0.05$),且血肿体积较对照组降低显著(SMD = -5.14, 95% CI: -5.83 ~ -4.45)。结论 尼莫地平联合依达拉奉治疗高血压脑出血临床疗效显著,能促进患者神经功能恢复,有效减少颅内血肿及周围水肿体积。

关键词:尼莫地平;依达拉奉;高血压;脑出血;Meta 分析

Efficacy of nimodipine combined with edaravone in treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis

CHEN Qian-Xue¹, DING Da-Cheng¹, QIN Jun². 1. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Neurosurgery, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of nimodipine combined with edaravone in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** The databases of PubMed, Cochrane Database of System Reviews, EMbase, CNKI, VIP, Wanfang Data, and CBM were searched for randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy of nimodipine combined with edaravone in the treatment of HICH, which strictly met the inclusion and exclusion criteria. And a meta-analysis was performed using software RevMan (version 5.1). **Results** A total of 8 RCTs involving 610 patients with HICH were evaluated. The meta-analysis showed that the overall response rate of the combination therapy group was significantly higher than that of the control group (OR = 3.15, 95% CI: 2.06 - 4.83). After treatment, both groups showed significantly reduced neurologic impairment score and volumes of cephalophyma and brain edema ($P < 0.05$), but the neurologic impairment score and volumes of cephalophyma and brain edema in the therapy group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the volume of cephalophyma in the therapy group was significantly reduced compared with that in the control group (SMD = -5.14, 95% CI: -5.83 - (-4.45)). **Conclusions** For patients with HICH, nimodipine combined with edaravone has significant clinical efficacy in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage, and can improve the functional rehabilitation of the nerves and effectively reduce the volumes of intracranial hematoma and peripheral edema.

Key words: Nimodipine; Edaravone; Hypertension; Intracerebral hemorrhage; Meta-analysis

高血压脑出血(Hypertensive Intracerebral Hemorrhage, HICH)是脑血管病中的急危重症,在中国、日本、墨西哥等国家发病率较高,具有发病迅速、进展快、致残率与致死率高等特点^[1]。常规治疗多能

收稿日期:2014-06-27;修回日期:2014-08-07

作者简介:陈谦学(1963-),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事胶质瘤的基础与临床、癫痫的外科治疗及相关基础研究。

丁大成(1987-),男,武汉大学人民医院神经外科专业在读硕士生,主要从事脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者:秦军(1970-),男,博士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事显微神经外科基础与临床研究。qingjunxl@163.com

控制其症状,但 HICH 治疗药物尚须进一步完善。尼莫地平(nimodipine)是第二代 Ca^{2+} 拮抗剂,可防止钙超载,缓解脑血管痉挛,减轻继发性脑缺血,改善患者神经功能及预后^[2]。依达拉奉(edaravone)可有效清除自由基,从而减轻脑水肿和氧化损伤,加速神经功能缺损的恢复^[3]。目前一些小样本、单中心的临床随机对照研究比较了尼莫地平联合依达拉奉与常规治疗 HICH 的临床疗效,然而其有效性的科学依据及安全性并未得到循证医学证实。本研究采用 Meta 分析方法对尼莫地平联合依达拉奉治疗 HICH 的临床研究进行合并分析、系统评价,旨在为临床工作提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 所有涉及尼莫地平联合依达拉奉治疗 HICH 的临床随机对照试验(RCT),文种限中、英文。

1.1.2 研究对象纳入标准 纳入研究的患者年龄、性别不限,首次发病的原发性 HICH,发病在 24 h 内,经头颅 CT 或 MRI 确诊,均符合 1995 年中华医学会全国第四次脑血管病学术会议修订标准^[4];取得患者或家属同意,并签署知情同意书。

1.1.3 干预措施 对照组给予脑出血常规治疗,包括:卧床休息、吸氧、脱水降颅压、止血、控制血压、维持水电解质平衡、保护脑细胞、抗感染、预防癫痫等对症支持治疗;治疗组在此基础上给予尼莫地平 and 依达拉奉治疗。

1.1.4 观察指标及临床疗效评价 血肿及水肿带体积根据患者颅脑 CT 结果,由影像医师根据多田公式进行计算。临床疗效评价^[4]:(1)治愈:临床症状基本消失,病残 0 级;(2)显效:患者意识转清醒,精神、语言表达改善;CT 示血肿液化明显,血肿减少 > 10 ml;(3)有效:患者意识转清醒,精神、语言一定程度改善;CT 示血肿周围水肿面积减少 $> 20\%$,血肿量减少 > 5 ml;(4)无效:患者意识、精神、血肿量均无改善;(5)恶化:未达到上述标准,病情出现恶化或死亡。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数。

1.2 文献排除标准

①“非随机对照临床研究”类型的文献;②重复报道、学术质量低劣、提供信息量太少、样本量小的文献;③未明确交代住院期限的文献;④非原发性 HICH 的研究;⑤手术与内科保守治疗比较的

研究;⑥对照组采用尼莫地平或依达拉奉单药治疗的研究;比较尼莫地平与依达拉奉两者治疗效果的研究。

1.3 检索策略

1.3.1 数据库选择 PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)。检索起止时间均为从建库到 2014 年 4 月。

1.3.2 检索词选择 中文关键词为“尼莫地平、依达拉奉、高血压、脑出血、随机对照试验”,英文关键词为“nimodipine, edaravone, hypertension, intracerebral haemorrhage, randomized controlled trials”。

1.4 数据提取及质量评价

由 2 名独立的评价者根据检索策略对纳入的 RCT 进行质量评价和数据提取并交叉核对,如有分歧则共同讨论解决或由第 3 位研究者协作解决。根据 Cochrane 系统评价手册^[5]对纳入研究进行方法学质量评价,根据存在偏倚可能性的低、中、高将文献质量评为 A、B、C 级,并通过 Review Manager 5.1 软件绘制偏倚风险图。

1.5 统计学处理

采用 Review Manager 5.1 软件,首先对所纳入研究进行异质性分析,再行 Meta 分析。先分析其临床异质性,再评价统计学异质性,若无异质性($P > 0.1, I^2 < 50\%$),选择固定效应模型,反之采用随机效应模型;若有临床异质性可根据其来源做亚组分析或敏感性分析,若异质性过大,则采用描述性分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示;计量资料采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及其 95% CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并绘制森林图。采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索和筛选

初检数据库共检出相关文献 66 篇,经阅读文题、摘要,按照纳入标准排除不符合要求的文献 49 篇,对剩余 17 篇文献查找原文,排除未达到纳入标准的文献,最终纳入 8 篇文献^[6-13]进行评价,均为中文文献。共 610 例患者,其中治疗组 304 例,对照组 306 例。纳入研究文献的基本特征见表 1。

表1 纳入研究文献的基本特征

纳入文献	治疗组				对照组				疗效评定时间
	n	年龄(岁)	总有效(例)	无效或恶化(例)	n	年龄(岁)	总有效(例)	无效或恶化(例)	
赵燕民等 ^[6]	24	52.1 ± 7.6	23	1	26	51.4 ± 9.6	22	4	入院后14天
胡苇等 ^[7]	25	60*	24	1	25	60*	23	2	入院后21天
吴瑾 ^[8]	60	62.5	50	10	60	63.6	38	22	入院后1月
陈美琳等 ^[9]	30	51.8 ± 9.6	22	8	30	52.5 ± 11.7	12	18	入院后14天
潘启强 ^[10]	34	58.5*	28	6	34	58.5*	21	13	入院后1月
王红联 ^[11]	42	56.8 ± 7.4	35	7	42	57.4 ± 7.5	28	14	入院后1月
文楨 ^[12]	47	53.3 ± 8.3	42	5	47	53.1 ± 8.4	35	12	入院后2周
昂朝新 ^[13]	42	58.6 ± 2.5	40	2	42	58.2 ± 2.3	33	9	入院后2周

* 为两组总的平均数。

2.2 文献质量评价

纳入的8个研究均为在国内进行,研究的方法基本相似,通过方法学质量分析,其中4篇文献研究^[7-9,12]为B级,4篇^[6,10,11,13]为C级,结局评价指标变异性小,可行Meta分析。所有研究均为随机对照试验,因该疾病的危重程度及患者的特殊性,只有3个研究^[7,8,12]提及具体随机方法,1个研究^[9]采用单盲法,其余均未提及采用何种随机方法进行分组和分配隐藏,是否采用盲法,以及失访情况,亦未作意向性分析。但所有研究治疗组和对照组之间基线可比($P > 0.05$),均描述了对治疗组及对

对照组的治疗方法、结局指标均有详细描述,无选择性报告结果。纳入研究的文献方法学质量评价见表2。纳入研究的风险偏倚风险图见图1和图2。

2.3 发表偏倚及敏感性分析

漏斗图显示所有点均位于95% CI内(图3),基本对称,说明结果稳定性较好,无明显发表性偏倚。敏感性分析发现,因潘启强^[10]研究结果未具体报道治疗后血肿体积等结局指标,偏倚风险高且权重重大,剔除该文献后重新进行结果分析,合并结果未发生明显变化,说明原分析结果稳定。

表2 纳入研究的文献方法学质量评价

纳入文献	发表年	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告结果	质量等级
赵燕民等 ^[6]	2009	未详述	未描述	未使用	是	无	C
胡苇等 ^[7]	2010	随机数字表法	未描述	未使用	是	无	B
吴瑾 ^[8]	2011	入院顺序随机	未描述	未使用	是	无	B
陈美琳等 ^[9]	2012	未详述	未描述	评估者单盲	是	无	B
潘启强 ^[10]	2012	未详述	未描述	未使用	是	无	C
王红联 ^[11]	2013	未详述	未描述	未使用	是	无	C
文楨 ^[12]	2013	随机数字表法	未描述	未使用	是	无	B
昂朝新 ^[13]	2014	未详述	未描述	未使用	是	无	C

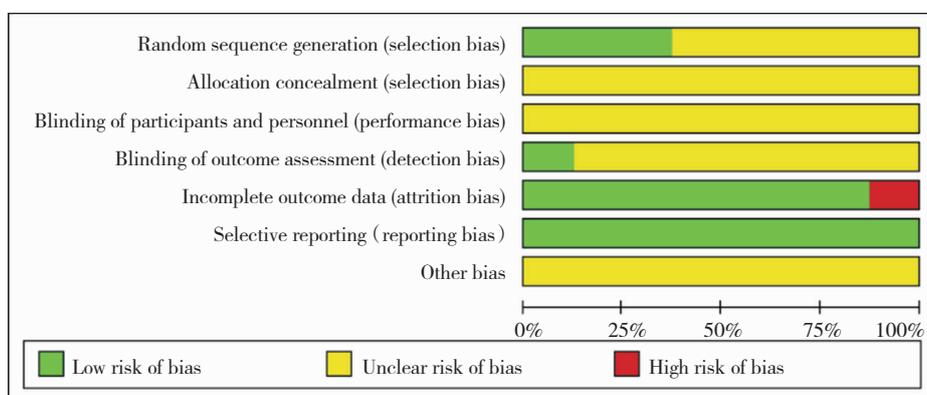


图1 偏倚风险图:作者对所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断

陈美琳 2012	赵燕民 2009	胡苇 2010	王红联 2013	潘启强 2012	昂朝新 2014	文桢 2013	吴瑾 2011	
?	?	+	?	?	?	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	-	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	Other bias

图2 偏倚风险图：作者对所有纳入研究中每个偏倚风险项目的判断

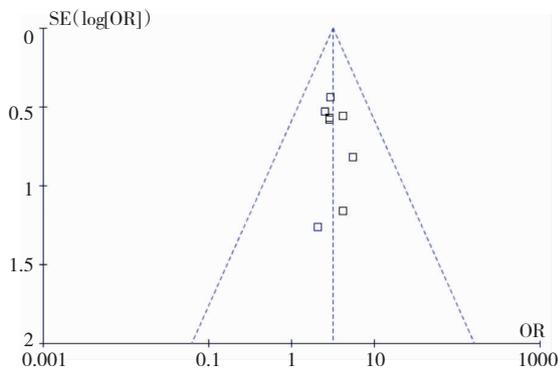


图3 纳入研究的漏斗图

2.4 疗效分析

2.4.1 总有效率分析 8个研究^[6-13]均报道了尼莫地平联合依达拉奉治疗 HICH 的总有效率, 异质性检验表明各研究间具有同质性 ($P = 0.99 > 0.1$, $I^2 = 0\% < 50\%$), 采用固定效应模型合并分析。Meta 分析显示, 尼莫地平联合依达拉奉治疗 HICH 的总有效率为 86.84% (264/304), 对照组总有效率为 69.28% (212/306), 治疗组总有效率优于对照组, 其差异性显著 ($OR = 3.15$; 95% CI: 2.06 ~ 4.83; $P < 0.05$)。见图 4。

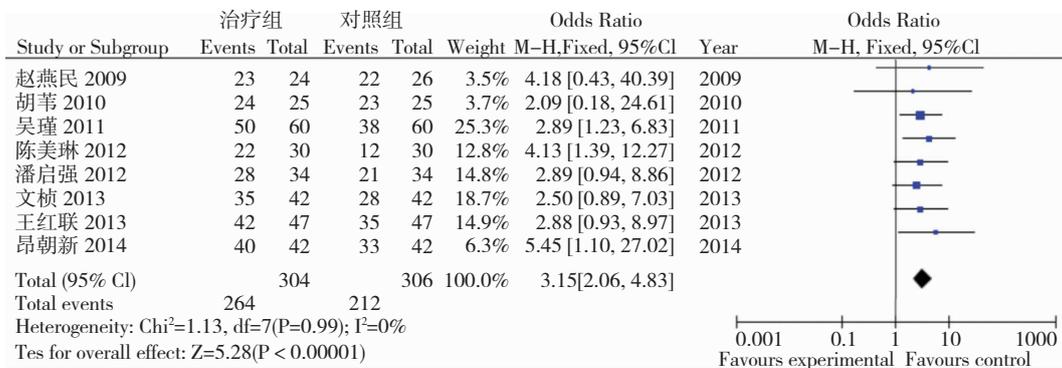


图4 尼莫地平联合依达拉奉治疗 HICH 总有效率的森林图 注：治疗组 (Experimental) 治疗总有效率为与对照组 (Control) 比较

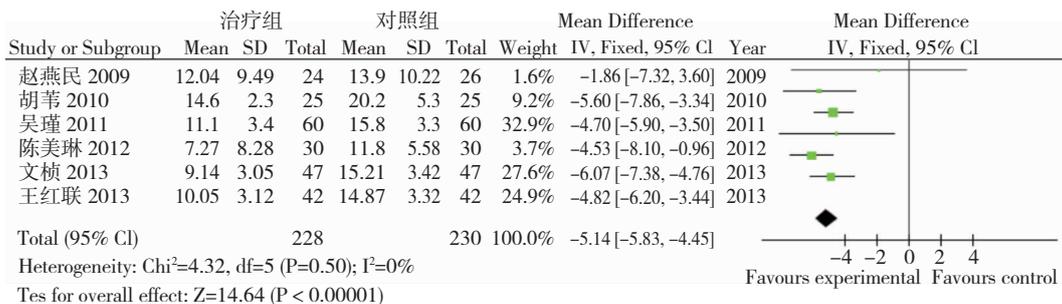


图5 治疗组 (Experimental) 和对照组 (Control) 治疗前后血肿体积变化的森林图

2.4.2 两组治疗前后血肿体积及水肿带体积比较 8 篇文献均报道了治疗前后血肿体积及水肿带体积变化情况,两篇文献潘启强^[10],文桢^[12]未报道具体数据。异质性检验表明各研究具有同质性 ($P = 0.50 > 0.1$, $I^2 = 0\% < 50\%$),选择固定效应模型;治疗后两组患者脑血肿及水肿带体积均明显减少 ($P < 0.05$),治疗组脑血肿及水肿带体积明显小于对照组 ($P < 0.05$),且治疗组血肿体积较对照组显著减少 ($SMD = -5.14$; $95\% CI: -5.83, -4.45$; $P < 0.05$)。见图 5。

2.4.3 两组治疗前后神经功能评价 8 篇文献均报道了治疗前后患者神经功能评价,但其中 3 篇文献^[7,9]采用中国脑卒中患者临床神经功能缺损评分 (neurological deficiency score, NDS),2 篇文献^[11,12]采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分,1 篇文献^[7]采用欧洲卒中评分量表 (European Stroke Scale, ESS) 评分,2 篇文献^[10,13]未报道具体数据,故无法通过 Meta 分析的方法对其数据进行合并,采用描述性分析。通过分析文献表明,治疗后两组患者神经功能缺损评分均降低 ($P < 0.05$),治疗组神经缺损评分降低程度比对照组降低明显 ($P < 0.05$)。

2.4.4 不良反应 所有纳入研究中,治疗组使用尼莫地平联合依达拉奉后,有出现发现轻微肾功能损害;对照组不良反应有上消化道出血等,所有病例给予对症处理后均好转,不影响临床治疗及观察。大部分病例未发生明显的并发症及不良事件。

3 讨论

HICH 指由长期高血压和脑动脉粥样硬化导致脑内动脉发生病理性改变所致的原发性脑实质内出血,死亡率高达 30% 以上,需要早期积极的治疗。目前,该病治疗原则是出血体积较小者以内科保守治疗为主,出血量大者则需行手术清除血肿^[14],纳入研究均未达到手术指征者行保守治疗。HICH 的主要病理生理改变是血肿对周围脑组织的机械压迫,细胞内钙超载、大量自由基生成等导致脑小动脉痉挛和继发性脑缺血,“缺血半暗带”的形成,脑水肿及血肿破坏后释放出的各种因子的损害结果。因此,减轻血肿、脑水肿及其继发性脑损害,防治并发症,改善患者临床症状成为 HICH 保守治疗的关键。

尼莫地平是新一代二氢吡啶类钙通道阻滞剂,脂溶性好,可通过血脑屏障,选择性作用于脑血

管,其防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 的效果已得到临床证实。研究表明,其治疗 HICH 主要通过以下途径发挥作用: (1) 改善脑出血继发性缺血损害,逆转脑血管痉挛,降低血压,防止血肿扩大; (2) 促进血肿溶解和吸收,改善血肿周围半暗带的脑血容量、脑血流量及细胞代谢,改善脑微循环^[15]; (3) 保护脑组织,减轻钙超载,减轻细胞毒性和血管源性脑水肿; (4) 抑制自由基,抑制黄嘌呤脱氢酶的转化,抗凝血酶并能提高神经细胞对能量的摄取和利用; (5) 研究发现该药能抑制内皮细胞释放血管活性物质,可防治脑组织再梗死。

依达拉奉是一种强效自由基清除剂和抗氧化剂,具有亲脂基团,可通过血脑屏障,此药已广泛应用于治疗急性脑梗塞。目前研究认为脑出血后的“缺血半暗带”区可通过各种炎症反应产生氧自由基、羟自由基等,造成脂质过氧化,破坏脑细胞膜,加重脑水肿;自由基进一步损伤蛋白、核酸、脂类等,可造成核酸变性,神经功能丧失,促使神经细胞凋亡等损害。大量实验^[16,17]及临床研究表明,依达拉奉可抑制血管内皮细胞和神经细胞的氧化损伤,清除自由基,抑制脂质过氧化反应,减少“缺血半暗带”面积,抑制迟发性神经元的凋亡,减轻脑水肿和脑组织损伤,改善脑氧代谢及脑血管血流动力学参数,促进患者神经功能恢复^[18]。

综上所述,依达拉奉联合尼莫地平通过各种途径和机制治疗 HICH,对减轻脑出血及其继发性脑损害,具有良好的临床疗效,治疗组总有效率为 86.84%,明显高于对照组的 69.28% ($P < 0.05$)。联合应用可显著减少血肿及周围脑组织水肿体积 ($P < 0.05$),促进患者神经功能恢复 ($P < 0.05$),改善患者生活质量及预后。患者在治疗过程中均未发生明显的并发症及不良事件,有文献报道使用依达拉奉可能造成可逆性肾功能损害,纳入研究中有出现轻微肾功能损害病例,要注意监测,及时停用。为避免尼莫地平影响血压,在用于高血压脑出血患者时,应控制给药速度。因此尼莫地平联合依达拉奉并配合常规内科综合治疗可作为临床保守治疗 HICH 推荐的疗法。但本系统评价纳入研究大多为小样本随机对照试验,且研究质量低下,没有多中心研究,使产生偏倚和误差的机会增加,可能会对 Meta 分析结果有影响。纳入的临床试验较少、质量不高且均为国内的研究,其临床疗

效仍需要多中心、大样本、高质量的随机对照试验加以证实。

参 考 文 献

- [1] Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ, et al. International Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4):300-306.
- [2] Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent pre-clinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens*, 2008, 30(8):744-766.
- [3] Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Dev Neurorehabil*, 2013 Oct 2, [Epub ahead of print].
- [4] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379.
- [5] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5. 0. 2 The Cochrane Collaboration, 2009, 201-203.
- [6] 赵燕民, 武怀昌, 范仲鹏, 等. 尼莫地平联合依达拉奉对高血压性脑出血治疗的研究. *临床荟萃*, 2009, 24(24):2168-2170.
- [7] 胡芾, 刘瑄, 孙圣凯, 等. 尼莫地平加依达拉奉治疗高血压脑出血的临床分析. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2010, 5(1):30-32.
- [8] 吴瑾. 尼莫地平联合依达拉奉治疗高血压脑出血疗效观察. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(7):85-86.
- [9] 陈美琳, 陈娟. 依达拉奉联合尼莫地平治疗脑出血疗效观察. *中国实用医药*, 2012, 7(5):168-169.
- [10] 潘启强. 依达拉奉联合尼莫地平治疗高血压性脑出血的疗效观察. *中外医学研究*, 2012, 10(29):127.
- [11] 王红联. 依达拉奉联合尼莫地平治疗高血压性脑出血的疗效观察. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(6):35-37.
- [12] 文楨. 依达拉奉联合尼莫地平治疗高血压脑出血的临床疗效分析. *中国医药指南*, 2013, 11(31):133-134.
- [13] 昂朝新. 依达拉奉联合尼莫地平治疗高血压性脑出血42例疗效评价. *中国医药指南*, 2014, 12(1):97-98.
- [14] 宁书增, 王雷波. 不同方式治疗自发性脑出血患者的生存情况对比研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(1):12-15.
- [15] Ma B, Zhang J. Nimodipine treatment to assess a modified mouse model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res*, 2006, 1078(1):182-188.
- [16] Nakamura T, Kuroda Y, Yamashita S, et al. Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2008, 39(2):463-469.
- [17] Zhou F, Chen G, Zhang J, et al. Edaravone reduces brain oedema and attenuates cell death after intracerebral haemorrhage in mice. *Brain Inj*, 2009, 23(4):353-357.
- [18] 徐红英, 许宏伟. 依达拉奉治疗中青年急性脑出血的临床疗效观察. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3):231-233.