

安宫牛黄丸联合化学药治疗重型颅脑损伤及影响患者外周血Mg²⁺浓度的Meta分析^Δ

涂 淮^{1*}, 彭皓均^{1,2}, 赖纪才², 庾国桢¹, 杨小梅¹, 吴智兵², 曾征伦^{1#} (1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院脑病科, 广州 510405)

中图分类号 R651.1¹* 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0121-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.30

摘要 目的: 系统评价安宫牛黄丸联合化学药治疗重型颅脑损伤的临床疗效及对患者外周血Mg²⁺浓度的影响, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国临床试验注册中心、PubMed、Excerpta Media Database、The Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trials, 并用 Google Scholar 搜索互联网上的相关文献, 收集安宫牛黄丸联合化学药(试验组)对比单纯化学药(对照组)治疗重型颅脑损伤及影响外周血Mg²⁺浓度的随机对照试验, 筛选文献、提取资料并采用改良Jadad 评分量表对纳入研究进行质量评价后, 采用 Rev Man 5.3 统计软件对治疗 7 d 后的格拉斯哥昏迷评分(GCS)、外周血Mg²⁺浓度进行 Meta 分析。结果: 共纳入 6 项 RCT, 共 773 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者治疗 7 d 后的 GCS [MD=2.87, 95% CI(1.64, 4.10), P<0.01]、外周血Mg²⁺浓度 [MD=0.11, 95% CI(0.06, 0.16), P<0.01] 显著高于对照组, 差异均有统计学意义。结论: 安宫牛黄丸联合化学药治疗重型颅脑损伤的疗效优于单纯化学药治疗, 可改善患者的临床症状和预后。

关键词 重型颅脑损伤; 安宫牛黄丸; Meta 分析; Mg²⁺ 浓度; 化学药; 格拉斯哥昏迷评分

Meta-analysis of Angong Niu Huang Pill Combined with Chemical Drug in the Treatment of Severe Cranio-cerebral Injury and Its Effect on Patient's Mg²⁺ Concentration in Peripheral Blood

TU Huai¹, PENG Haojun^{1,2}, LAI Jicai², YU Guozhen¹, YANG Xiaomei¹, WU Zhibing², ZENG Zhenglun¹ (1. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. Dept. of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy of Angong niu Huang pill combined with chemical drug in the treatment of severe craniocerebral injury and its effect on the concentration of Mg²⁺ in peripheral blood, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from Chinese Journal Full-text Database, China Science and Technology Journal Database, China Bdxiology Medicine disc, Wanfang Database, Chinese Clinical Trial Registry, PubMed, Excerpta Media Database, The Cochrane Library, Web of Science, Clinical Trials, and related literatures of internet searched by Google Scholar, randomized controlled trials (RCT) about Angong niu Huang pill combined with chemical drug (trial group) vs. chemical drug (control group) in the treatment of severe craniocerebral injury and its effects on the concentration of Mg²⁺ in peripheral blood were collected. After literature screening, data extraction, quality evaluation with modified Jadad scale, meta-analysis of Glasgow Coma Scale (GCS) scores and Mg²⁺ concentration in peripheral blood were conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after 7 d of treatment. RESULTS: A total of 6 RCTs were included, involving 773 patients. Results of meta-analysis showed that GCS [MD=2.87, 95% CI (1.64, 4.10), P<0.01] and Mg²⁺ concentration in peripheral blood [MD=0.11, 95% CI(0.06, 0.16), P<0.01] of trial group were significantly higher than those of control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of Angong niu Huang pill combined with chemical drug is better than that of chemical drug alone in the treatment of severe craniocerebral injury, can improve clinical symptom and prognosis.

KEYWORDS Severe craniocerebral injury; Angong niu Huang pill; Meta-analysis; Mg²⁺ concentration; Chemical drug; Glasgow Coma Scale

Δ 基金项目: 广东省科技计划项目(No.2012B031800423)
* 硕士研究生。研究方向: 中医药防治脑病。E-mail: 239362904@qq.com
通信作者: 高级实验师。研究方向: 温病学教学及文献整理。
E-mail: 489450633@qq.com

颅脑损伤是一种常见外伤^[1], 重型颅脑损伤更是世界性难题^[2], 我国大型流行病学调查显示重型颅脑损伤患者的病死率和重残率均>53.7%^[3-5]。颅脑损伤按格拉斯哥昏迷评分(GCS)法进行分型, 其中 GCS 在 3~8

分,伤后昏迷6 h以上,或在24 h内意识情况恶化再次昏迷6 h以上者为重型颅脑损伤。一定浓度的Mg²⁺浓度在颅脑损伤的动物实验中被证明其可以促进神经元存活,也可帮助认知功能的恢复^[6-8]。因此,Mg²⁺浓度高低与颅脑损伤患者的病情和预后相关。

中医伤科在发展历史上未见脑损伤治疗的中医古籍专著,只有零散脑伤证治的记载,中医理论认为颅脑损伤是由于外伤致使神明失用或躯体失用^[9]。安宫牛黄丸治疗颅脑急症的历史悠久,具有开窍醒神、清心活血祛瘀的功效,目前国内已有不少将安宫牛黄丸用于颅脑损伤患者救治的报道,但样本量均较小。鉴于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价安宫牛黄丸联合化学药与单纯化学药治疗重型颅脑损伤的临床疗效及对外周血Mg²⁺浓度的影响,为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外已发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入,文种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合颅脑损伤临床诊断标准的患者,临床诊断标准参考江基尧主编的《现代颅脑损伤学》^[10]。GCS评分在3~8分之间。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用安宫牛黄丸联合化学药;对照组患者采用单纯化学药治疗。

1.1.4 结局指标 ①治疗7 d后的GCS;②治疗7d后的外周血Mg²⁺浓度。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②动物实验、会议文献、专家经验、病例报道;③综述;④无对照组或研究对象不符合纳入标准的临床研究;⑤信息太少无法利用的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(CSTJ)、中国生物医学文献数据库(CBM-disc)、万方数据库(Wanfang Database)、中国临床试验注册中心、PubMed、Excerpta Media Database (EMBase)、The Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trials,并用Google Scholar 搜索互联网上的相关文献,检索时限均为从各数据库建库起至2016年10月。中文检索词:“颅脑损伤”“脑外伤”“脑损伤”“弥漫性轴索损伤”“脑震荡”“颅骨骨折”“脑疝”“创伤性脑水肿”“脑挫裂伤”“创伤性蛛网膜下腔出血”“创伤性颅内血肿”“创伤性颅内出血”“脑干损伤”“安宫牛黄丸”,以关键词或者主题词检查;英文检索词包括“Angong niuhuang pill”and “Craniocerebral trauma”,采用自由词检索。通过计算机检索及人工阅读全文的方式粗筛获取文献,并在临床试验报

告论文或综述的参考文献中追踪查阅相关文献。

1.3 文献的筛选及质量评价

由两名研究者交互对文献进行筛选、资料提取、评价纳入研究的方法学质量,如遇争议,由第三位研究者参与讨论决定。纳入研究的方法学质量评价采用改良Jadad 评分量表^[11]对纳入文献进行质量评价,包括以下4个方面:随机序列产生、分配隐藏、盲法、失访与退出,1~3分为低质量文献,4~5分为高质量文献。

1.4 资料提取

提取内容包括纳入文献的基本信息,发表杂志时间,第一作者,试验组与对照组基本情况,安宫牛黄丸使用疗程,结局指标。

1.5 统计方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。首先对纳入研究进行异质性分析,根据I²值及P值来判读异质性大小。若P>0.10,I²<50%,说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;反之,说明各研究间有统计学异质性,则需分析异质性来源,去除后异质性仍然存在则采用随机效应模型分析。计量资料采用加权均数差(MD)表示,并给出95%置信区间(CI)。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据确定的检索策略进行文献检索,共检出文献445篇。通过删除重复文献,排除研究对象不符合、干预措施不符、综述、非RCT等情况后初步纳入18篇,其中11篇文献不符合纳入标准,1篇文献临床数据不全,予以排除,最终纳入6篇(项)研究^[12-17]。文献筛选流程见图1。

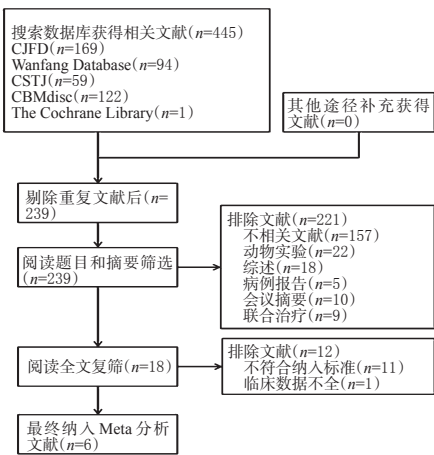


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

6项研究,合计773例患者^[12-17],纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

纳入研究	样本量(试验组/对照组)	年龄,岁	干预措施		疗程, d	结局指标	基线可比性
			试验组	对照组			
谢世华2016 ^[12]	100(50/50)	18~60	安宫牛黄丸+化学药	化学药	30	②	可比
付杰2016 ^[13]	56(28/28)	16~67	安宫牛黄丸+化学药	化学药	7	①②	可比
刘效筠2015 ^[14]	80(40/40)	19~63	安宫牛黄丸+化学药	化学药	10	①	可比
袁淮涛2013 ^[15]	75(38/37)	16~61	安宫牛黄丸+化学药	化学药	7	①②	可比
涂丽春2013 ^[16]	150(75/75)	13~69	安宫牛黄丸+化学药	化学药	14	①	可比
陈鹏2009 ^[17]	312(133/179)	18~73	安宫牛黄丸+化学药	化学药	7	①	可比

2.3 纳入研究方法学质量评价

纳入的6项研究均提及随机分组,只有1项研究列明随机方法为随机数字表法^[13],所有研究分配隐藏、盲法未提及,结局数据均完整,具体情况见表2。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodology quality evaluation of included studies

研究	随机分配	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	Jadad评分
谢世华2016 ^[12]	不清楚	未提及	未提及	完整	2
付杰2016 ^[13]	随机数字法	未提及	未提及	完整	3
刘效筠2015 ^[14]	不清楚	未提及	未提及	完整	2
袁淮涛2013 ^[15]	不清楚	未提及	未提及	完整	2
涂丽春2013 ^[16]	不清楚	未提及	未提及	完整	2
陈鹏2009 ^[17]	不清楚	未提及	未提及	完整	2

2.4 Meta分析结果

2.4.1 治疗7 d后的GCS 5项研究报道了治疗7 d后的GCS评分,合计673例患者^[13-17]。各研究间存在统计学异质性($P<0.001$, $I^2=99\%$),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者治疗7 d后的GCS显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=2.87, 95% CI (1.64, 4.10), $P<0.01$],详见图2。

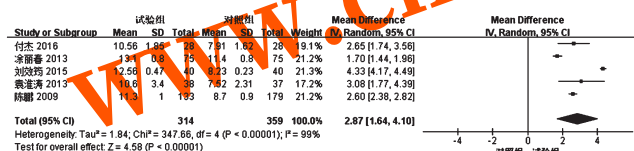


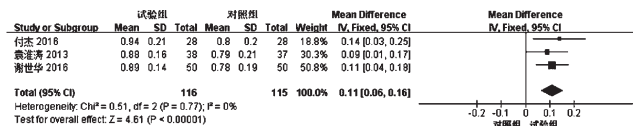
图2 GCS的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of GCS

2.4.2 治疗7 d后的外周血Mg²⁺浓度 3项研究报道了治疗7 d后的外周血Mg²⁺浓度,合计231例患者^[12-13, 15]。各研究间无统计学异质性($P=0.77$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者治疗7 d后的外周血Mg²⁺浓度显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.11, 95% CI (0.06, 0.16), $P<0.01$],详见图3。

2.5 敏感性分析

以治疗后7 d后的GCS为指标,通过逐一剔除单项研究的方法观察该研究对合并效应量有无影响。分别剔除权重最大的研究^[14]和权重最小的研究^[15],重新进行

图3 Mg²⁺浓度的Meta分析森林图Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of Mg²⁺ concentration

Meta分析,结果分别为[MD=2.39, 95% CI (1.72, 3.06), $P<0.01$], [MD=2.83, 95% CI (1.46, 4.19), $P<0.01$],与未剔除前的结果[MD=2.87, 95% CI (1.64, 4.10), $P<0.01$]比较结论一致,证明其结果较为稳定。

3 讨论

安宫牛黄丸出自吴鞠通的《温病条辨》,是中医学药物中的急救药物,由牛黄、麝香、雄黄、梅片、珍珠、金箔衣、郁金、犀角、黄连、黄芩、山梔、朱砂组成,其活血开窍醒神之力强,既往已有研究表明安宫牛黄丸或其主要成分麝香、冰片等药物,对神昏或神志清楚的脑部损伤患者,均有改善其神经功能、促进神经修复的作用^[18-19],重型颅脑损伤患者多有中医理论所谓“神识昏蒙”的症状,正符合安宫牛黄丸开通神窍的主治功用。Meta分析结果显示,安宫牛黄丸联合化学药物治疗能较好地提高重型颅脑损伤患者治疗7 d后的GCS,这提示安宫牛黄丸能够减轻重型颅脑损伤患者的继发性脑损伤,改善患者预后。

Mg²⁺作为参与脑组织细胞代谢调节功能的重要保护因子,可减少兴奋性氨基酸释放、刺激N-甲基-D-天冬氨酸受体、阻断钙离子内流,抑制自由基形成、增加脑细胞增殖。重型颅脑损伤患者血清Mg²⁺浓度显著下降容易导致继发性脑损伤^[20],与患者的预后息息相关。目前安宫牛黄丸药理及基础研究中均未提及安宫牛黄丸含有较高浓度Mg²⁺成分,Meta分析结果显示,安宫牛黄丸联合化学药物治疗可提高重型颅脑损伤患者治疗7 d后外周血Mg²⁺浓度,侧面验证了安宫牛黄开窍醒神的功能^[21]。

综上所述,安宫牛黄丸联合化学药治疗重型颅脑损伤疗效优于单纯化学药治疗,可改善患者的临床症状和预后。

安宫牛黄丸组方中因含有朱砂、雄黄,其安全性引起广泛关注,故目前临床使用倾向于短期使用。本次纳入文献使用安宫牛黄丸的疗程均 ≥ 7 d,最长治疗时间为30 d,提示重型颅脑损伤患者可长期使用安宫牛黄丸以开窍醒神,为临床长期使用安宫牛黄丸提供了临床证据支持。但中医学理论的精髓是辨证论治,安宫牛黄丸中仍有大量的寒凉药材,易扼制阳气,临床使用时应辨病论治与辨证论治相结合,适时使用或停用安宫牛黄丸,

做到个体化的精准治疗。

本研究局限性:(1)纳入研究较少,样本量少,未能提供更详细的患者具体数据;(2)纳入文献质量较低;(3)各研究在安宫牛黄丸的剂量和疗程上存在一定的差异;(4)安宫牛黄丸本身具有强烈的刺激性气味和独特的颜色,在临床试验中的分配隐藏及双盲在具体过程中难以施行,导致纳入文献Jadad评分较低。由于研究本身存在的局限性可能导致上述结论可靠性尚有欠缺,有待更多经科学设计、严谨实施大样本的RCT进一步验证。

参考文献

[1] 王正国.发达社会疾病:创伤[J].中华外科杂志,2004,42(1):24-26.

[2] 韦英光,谭毅.重型颅脑损伤治疗的研究进展[J].中国临床新医学,2013,6(6):604-608.

[3] STEIN SC, GEORGOFF P, MEGHAN S, et al. 150 years of treating severe traumatic brain injury: a systematic review of progress in mortality[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(7):1343-1353.

[4] 江基尧.提高中国颅脑创伤临床救治成功率之我见[J].中华神经外科杂志,2014,30(8):757-759.

[5] 张溢华,邱俊,王昊,等.338083例颅脑损伤流行病学特点分析[J].创伤外科杂志,2016,18(6):328-330.

[6] SIRIN BH, COSKUN E, YILIK L, et al. Neuroprotective effects of preischemia subcutaneous magnesium sulfate in transient cerebral ischemia[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 14(1):82-88.

[7] HOANE MR, KNOTTS AA, AKSTULEWIEZ SL, et al. The behavioral effects of magnesium therapy on recovery of function following bilateral anterior medial cortex lesions in the rat[J]. *Brain Res Bull*, 2003, 60(1/2):105-114.

[8] 邱伟,郭志旺,姚雪峰,等.镁离子结合机械通气早期治疗重型弥漫性轴索损伤的临床疗效[J].中华神经创伤外科电子杂志,2016,2(5):282-285.

[9] 凌江红,黄李平,黄熙,等.颅脑损伤中医诊疗方案[J].中

医杂志,2015,56(10):836-840.

[10] 江基尧.现代颅脑损伤学[M].3版.上海:第二军医大学出版社,2010:83-225.

[11] JADAD AR, MOORE A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.

[12] 谢世华,郭昌文,黄治明,等.安宫牛黄丸加减治疗重型颅脑损伤的效果观察[J].中国当代医药,2016,23(20):152-154.

[13] 付杰.安宫牛黄丸对重型脑损伤患者降温止抽和促醒作用的临床观察[J].中药药理与临床,2016,32(3):162-164.

[14] 刘效筠,汪刚.安宫牛黄丸对急性重症颅脑外伤患者格拉斯格评分的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(22):82-84.

[15] 袁淮涛,黄良文,项晓伟,等.安宫牛黄丸对重型颅脑损伤急性期血清镁离子浓度的影响[J].中国中医急症,2013,22(10):1650-1651.

[16] 涂丽春,蔡月英,程锦珍.安宫牛黄丸用于重型颅脑损伤患者早期治疗的效果观察及护理[J].中医药导报,2013,19(8):114-115.

[17] 陈鹏,王鑫.安宫牛黄丸为主治疗脑外伤昏迷133例疗效观察[J].浙江中医杂志,2009,44(11):806.

[18] 王霞,崔德芝.安宫牛黄丸在各种脑病中的临床应用进展[J].中国老年保健医学,2014,12(3):75-77.

[19] 刘亚敏,赵光峰,夏鑫华,等.麝香配伍冰片对缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响[J].北京中医药,2009,28(6):459-462.

[20] LEE SY, KIM SS, KIM CH, et al. Prediction of outcome after traumatic brain injury using clinical and neuroimaging variables[J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8(3):224-229.

[21] 张娜,刘萍.芳香开窍药药理研究进展[J].中国药房,2012,23(11):1045-1047.

(收稿日期:2017-02-24 修回日期:2017-04-11)

(编辑:刘柳)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅