

灯盏花制剂治疗急性脑梗死的网状 Meta 分析

廖映迪¹, 倪小佳^{1,2}, 葛龙³, 刘博^{1,2}, 林嘉辉¹, 张昌林¹, 蔡业峰^{1,2} (1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120; 2. 广东省中医院, 广东省中医药科学院, 广东 广州 510120; 3. 兰州大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 采用网状 Meta 分析的方法比较不同灯盏花制剂治疗急性脑梗死的疗效。**方法** 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方全文数据库(Wanfang), 以及 PubMed、Embase、the Cochrane Library, 查找与灯盏花制剂相关的系统评价, 检索时限为建库至 2019 年 2 月, 对合格系统评价中包含的随机对照试验(RCT)进行筛选、数据提取及偏倚风险评价, 并采用 Stata 13.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 74 项 RCT, 包括 8 803 名患者, 涉及 12 种干预措施。网状 Meta 分析结果显示, 在治疗急性脑梗死的总有效率方面, 当疗程小于 15 d 时, 不同的灯盏花制剂之间无统计学差异($P > 0.05$); 当疗程大于 20 d 时, 灯盏花素注射液治疗疗效优于灯盏细辛注射液[RR=1.16, 95% CI(1.02, 1.33), $P < 0.05$], 其余不同的灯盏花制剂之间互相比无统计学差异($P > 0.05$), 累积排序曲线下面积(SUCRA)由高到低排序为灯盏花素注射液、灯盏生脉胶囊、灯盏细辛注射液。在神经功能缺损评分方面, 灯盏生脉胶囊组的治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)变化值大于灯盏细辛注射液组[MD=1.95, 95% CI(0.31, 1.60), $P < 0.05$], 其余不同的灯盏花制剂之间互相比无统计学差异($P > 0.05$)。SUCRA 由高到低排序为灯盏生脉胶囊、灯盏花素注射液、灯盏细辛注射液。灯盏生脉胶囊的不良事件较其他灯盏花制剂少。**结论** 灯盏花制剂均可在一定程度上提高急性脑梗死患者的有效率及改善神经功能缺损, 而不同制剂的优势与疗程长短、结局指标差异有关。综合平衡疗效与安全性, 灯盏生脉胶囊对于急性脑梗死的优势最为明显。

关键词: 灯盏花制剂; 灯盏花素注射液; 灯盏生脉胶囊; 灯盏细辛注射液; 急性脑梗死; 疗效; 安全性; 网状 Meta 分析

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)-02-0277-10

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.02.020

Erigeron breviscapus Preparations for Acute Cerebral Infarction: A Network Meta-Analysis

LIAO Yingdi¹, NI Xiaojia^{1,2}, GE Long³, LIU Bo^{1,2}, LIN Jiahui¹, ZHANG Changlin¹, CAI Yefeng^{1,2} (1. The Second Clinical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Academy of Chinese Medical Science, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 3. School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000 Gansu, China)

Abstract: Objective To compare the effectiveness of different *Erigeron breviscapus* preparations as an adjunct therapy for acute ischemic stroke using network meta-analysis. **Methods** Six databases were searched for relevant systematic reviews including CBM, CNKI, Wanfang, PubMed, Embase and the Cochrane Library from inception to Feb 2019. Randomized controlled trials (RCTs) meeting eligibility in published systematic reviews were identified. Two researchers independently conducted literature screening, data extraction and risk of bias assessment. Network meta-analysis of the data was performed by Stata 13.0. **Results** A total of 74 RCTs including 12 interventions and 8 803 patients were included in the analysis. Network meta-analysis suggested that, in terms of improving global

收稿日期: 2020-06-12

作者简介: 廖映迪, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑血管病。Email: 1349799862@qq.com。通信作者: 倪小佳, 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 中西医结合治疗神经疾病的基础与临床研究。Email: grace1984325@126.com。

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB002); 广州市临床医学研究与转化中心试点建设项目(201604020003); 广州中医药大学一流学科研究项目(XK2019025); 广东省中医院临床研究专项(1010 专项)项目(YN10101901)。

effective rate, there is no statistically difference among *Dengzhan Shengmai* Capsule(DZSM), Breviscapine Injection (DZHS), and *Dengzhan Xixin* Injection(DZXX) when the therapeutic duration was less than 15 days ($P>0.05$). However, the total effective rate of DZHS was better than that of DZXX when the therapeutic duration was more than 20 days [RR=1.16, 95% CI(1.02, 1.33), $P<0.05$]; there was no statistically significant difference among other *Erigeron breviscapus* preparations($P>0.05$). In terms of SUCRA, the effect sizes in descending order were DZHS, DZSM and DZXX. In terms of improving neurological deficit scores, the changes of NIHSS from baseline to treatment for DZSM was higher than that of DZXX based on the conventional therapy [MD=1.95, 95% CI(0.31, 1.60), $P<0.05$], and there was no statistical difference among other *Dengzhan* preparations($P>0.05$). In terms of SUCRA, the effect size in descending order was as follows, DZSM, DZHS, and DZXX. DZSM had the least adverse events. **Conclusion** All *Dengzhan* preparations are effective in increasing the effective rate and improving the neurological deficit for acute ischemic stroke. The dominance of using *Dengzhan* preparation depends on the therapeutic duration and outcome of interest. However, balancing benefits and harms, DZSM capsule presents the greatest strength.

Keywords: *Erigeron breviscapus* preparations; Breviscapine Injection; *Dengzhan Shengmai* Capsule; *Dengzhan Xixin* Injection; acute cerebral infarction; efficacy; safety; network meta-analysis

急性脑梗死,是指因突发的脑部血液循环障碍,缺血、缺氧所致的局限性脑组织缺血性坏死的一类急性脑血管病^[1-2]。该病的致残率、致死率及复发率均较高,已成为当前中国疾病负担最严重的疾病之一^[3]。有关研究提示,中药可通过调节炎症反应、抗血小板聚集、减少缺血再灌注损伤、改善微循环等途径来改善脑梗死后的神经功能^[4]。但是,由于治疗脑梗死的中药品种繁多,不同中药制剂间的效果比较是目前亟待解决的问题。网状 Meta 分析是基于传统 Meta 分析的扩展,能够实现 3 个或者 3 个以上的干预措施间的疗效比较,分析直接比较和间接比较的证据,对于某种疗效进行排序而得到最优的治疗方案的一种新的分析方法^[5],是解决该问题的有效途径。

灯盏细辛,又名灯盏花,是菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草,其性辛温,味微苦,归心、肝经,具有活血通络止痛,祛风散寒的功效^[6]。目前,灯盏细辛注射液、灯盏花素注射液、灯盏生脉胶囊是主要的灯盏花制剂,它们在临床和研究中被广泛使用。灯盏生脉胶囊是由灯盏细辛、人参、五味子、麦冬 4 药组成,其主要活性成分有灯盏花乙素、咖啡酰奎宁酸、人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬多糖和五味子素等^[7]。研究发现其主要活性成分灯盏花乙素具有扩张血管、抗组织缺血再灌注损伤、抗血栓、改善微循环、降低血黏度、调节血脂、抗氧化等药理作用,对心脑血管疾病的治疗具有主要作用^[8],其余活性成

分也被证明有保护心脑血管的作用^[9-10]。灯盏细辛注射液主要成分是灯盏细辛全草提取物,含咖啡酰奎宁酸及灯盏花乙素等黄酮类有效成分,它可作用于血液流变学,并且具有抗血小板聚集的作用^[11]。灯盏花素注射液由灯盏花素制备,被证明可减少大鼠脑缺血面积,改善神经行为学评分^[12]。

临床研究报道灯盏细辛注射液、灯盏花素注射液、灯盏生脉胶囊对脑卒中患者均有一定程度的改善作用,能通过降压、降糖、调脂来改善冠心病症状及延缓动脉粥样硬化进展^[13]。既往的系统评价也显示灯盏花制剂对急性脑梗死的疗效较为明确^[14-16],但尚无比较三者 in 疗效及安全性方面的差异研究,对临床医生的用药决策容易造成一定的困扰。因此,本研究采用网状 Meta 分析的方法,对灯盏细辛注射液、灯盏花素注射液、灯盏生脉胶囊 3 种中成药治疗急性脑梗死的效果进行比较。

1 方法

1.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照试验(RCT);②研究对象:急性脑梗死患者,诊断标准参照 2018 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[1]或 2019 年更新的《中国各类主要脑血管疾病诊断要点 2019》^[2],经影像学确诊;③干预措施:治疗组包括灯盏生脉胶囊、灯盏细辛注射液、灯盏花素注射液,联合常规治疗;对照组为常规治疗,可联合安慰剂或其他中医治疗;④结局指标:有效率和神经功能缺损,其中神经功能缺损由美国国立卫生研

究院卒中量表(NIHSS)进行评价。

1.2 排除标准 重复发表的文献;缺乏充分数据的研究;脑梗死病程大于 2 周的研究。

1.3 文献检索、筛选与数据提取 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方全文数据库(Wanfang)、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library,检索与灯盏花制剂相关的系统评价,检索时限均为建库至 2019 年 2 月。本研究仅检索系统评价,对系统评价纳入的 RCT 进行筛选,纳入符合要求的 RCT。

由 2 名研究者对检索到的文献进行查重、阅读题目与摘要进行初筛,并阅读全文进一步筛选。数据提取也采取双人录入与交叉核对的方式。如遇分歧,通过讨论解决。数据提取内容包括:标题、作者、疾病诊断标准、疾病分期、纳入患者人数、平均年龄、性别、研究类型、干预措施、疗程、结局指标、随访、统计结果、不良事件等。

1.4 偏倚风险评价 根据 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评价工具对纳入研究进行质量评价,评价内容包括随机序列产生、分配隐藏、盲法(分为:对研究者/患者施盲,对结局评价者施盲)、数据的完整性、研究结果的选择性报告和其他偏倚来源。偏倚风险评判级别分为“低风险”“高风险”和“不清楚风险”。采用 RevMan 5.3 软件汇总偏倚风险评价结果并制图。

1.5 统计与分析 采用 Stata 13.0 软件进行统计分析。二分类和连续变量结局分别采用相对危险度(RR),均数差(MD)表示效应指标,并计算二者的 95%可信区间(CI)。异质性采用 χ^2 检验分析,结合 I^2 定量判断异质性的。若各研究结果间无异质性($P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在异质性($P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$),则根据亚组分析或 Meta 回归进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。同时,若三臂及三臂以上试验可拆分成所有可能组合的两臂研究,并采用 networkplot 命令绘制各治疗措施比较的证据网络图,图中点与点间有连线,表明两干预措施有直接比较证据,无连线表明无直接比较证据。若同时存在直接比较和间接比较的证据,即存在闭合环,采用不一致因子(If)及其 95% CI 评价各闭环的一致性,95% CI 包含 0 视为一致性较好,否则认为该闭环存在明显不一致性。采用 Stata 软件的 network 程序包执行网状 Meta

分析,计算每个干预措施的累计排序曲线下面积(SUCRA),值越大代表疗效越好。

2 结果

2.1 文献检索 最终纳入 31 项灯盏花制剂相关系统评价研究,其中包含 111 项灯盏花制剂相关文献,通过进一步筛选排除,最后用于数据分析文献 74 项,具体筛选流程,见图 1。

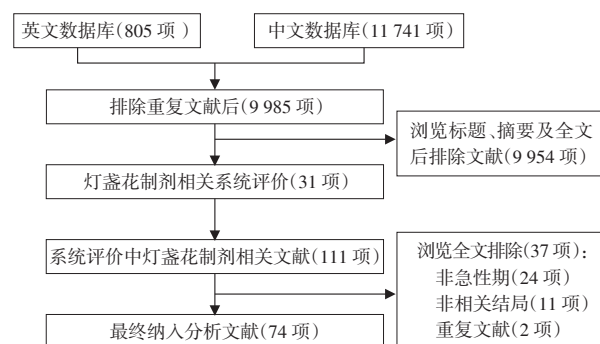


图 1 灯盏花制剂治疗急性脑梗死的文献筛选流程图

Figure 1 The flow diagram of literature screening

2.2 基本特征和文献质量评价 共纳入 74 项 RCT,其中灯盏生脉胶囊 10 项、灯盏细辛注射液 29 项、灯盏花素注射液 35 项,共 8 803 例患者。干预疗程为 7 d 至 180 d 不等,常规西药治疗措施包括抗凝、抗栓、神经营养、脑保护、降压、降糖、调脂等药物治疗,见表 1。

纳入的 74 项 RCT 中,在随机序号的产生方面,有 15 项研究采用了随机数字表进行随机分组,评为“低风险”;10 项研究采用错误的随机方法,如就诊顺序、住院号等,评为“高风险”;剩下的 49 个研究仅描述随机或随机抽样,评为“不清楚风险”。在分配方案隐藏方面,3 项研究报道采用密闭的信封隐藏随机序列,评为“低风险”,有 11 项研究无法进行分配隐藏,评为“高风险”,其余研究评为“不清楚风险”。4 项研究报道采用对患者和研究者施盲,评为“低风险”;有 1 项研究报道为单盲,但未详细说明,评为“不清楚风险”;其余研究明显无法实施盲法,评为“高风险”。无研究阐述对结局评价者的施盲情况,评为“不清楚风险”。3 项研究报告了脱落,但未对原因进行详细解释,故评为“高风险”,余研究未缺失数据,评为“低风险”。所有研究均未选择性报告结局,评为“低风险”。所有研究无充分信息判断是否存在其他偏倚,故评为“不清楚风险”。具体结果见图 2 和图 3。

表 1 灯盏花制剂治疗急性脑梗死纳入研究的基本特征表

Table 1 The characteristic of included literature

纳入研究	例数 (T/C)/例	干预措施		疗程/d	结局指标	不良事件
		治疗组	对照组			
马进 2015 ^[17]	30/30	常规西药+灯盏花素注射液 20 mg.ivd.qd	常规西药	14	①②	-
窦雪琳 2011 ^[18]	60/60	常规西药+灯盏花素注射液 20 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	-
白桂红 2002 ^[19]	30/30	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药+含维脑路通针	14	①	无不良事件
王宗喜 2013 ^[20]	60/60	常规西药+灯盏花素注射液 60 mg.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	14	①	无不良事件
柴玉琨 2011 ^[21]	15/15	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
李齐 2004 ^[22]	150/150	常规西药+灯盏花素注射液 30 mg.ivd.qd	常规西药	15	①	无不良事件
朱启云 2009 ^[23]	46/40	常规西药+灯盏花素注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
王淑婷 2002 ^[24]	80/80	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	14	①	治疗组出现 3 例皮肤潮红, 3 例头晕
周建民 2003 ^[25]	60/56	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	14	①	无不良事件
马宝生 2006 ^[26]	43/43	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	14	①	-
俞洋 2016 ^[27]	72/72	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药	14	①②	无不良事件
康增军 2013 ^[28]	68/68	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	-
王建光 2013 ^[29]	60/60	常规西药+灯盏花素注射液 15 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
张建平 2013 ^[30]	52/52	常规西药+灯盏花素注射液 40 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	-
王小青 2011 ^[31]	88/87	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
张和义 ^[32]	64/57	常规西药+灯盏花素注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
李邦林 2010 ^[33]	53/49	常规西药+灯盏花素注射液 100 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	-
蒋琳 2007 ^[34]	50/51	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	对照组和治疗组分别出现 4 例和 3 例梗死后出血
张润宁 2008 ^[35]	88/70	常规西药+灯盏花素冻干针 40 mg.ivd.qd	常规西药	15	①	无不良事件
谭子虎 2007 ^[36]	54/48	常规西药+灯盏花素注射液 100 mg.ivd.qd	常规西药	10	①	-
靳隼 2006 ^[37]	50/50	常规西药+灯盏花素注射液 15 mL.ivd.qd	常规西药	15	①	无不良事件
朱慧颖 2000 ^[38]	53/52	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
方铎悟 1996 ^[39]	106/103	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	15	①	无不良事件
钱芳芳 2003 ^[40]	38/38	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
耿石美 2010 ^[41]	51/30	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
田德茂 2010 ^[42]	36/36	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	15	①	无不良事件
杨国栋 2011 ^[43]	74/71	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
苗建国 2016 ^[44]	42/42	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①②	无不良事件
董发昌 2007 ^[45]	50/52	常规西药+灯盏细辛注射液 90 mg.ivd.qd	常规西药	10	①	对照组出现 3 例注射部位瘀斑
李桂云 2005 ^[46]	40/40	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	治疗组和对照组分别出现 3 例和 4 例注射部位皮下紫癜 3 例, 停药后消失
陈磊 2014 ^[47]	124/124	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	14	①②	-
刘双秀 2014 ^[48]	40/40	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①②	治疗组 1 例血压下降, 减慢滴注速度后消失
甄君 2010 ^[49]	35/31	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药+康复疗法	14	①	-
张仁义 2011 ^[50]	60/60	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
虞璧丹 2009 ^[51]	298/87	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药+安慰剂	14	①	-
周治平 2011 ^[52]	42/39	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	15	①	-
吴睿 2010 ^[53]	48/47	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
巫祖强 2009 ^[54]	30/30	常规西药+灯盏细辛注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
黄晓芸 2005 ^[55]	30/30	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
赵瑞东 2009 ^[56]	53/52	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
安慧娟 2013 ^[57]	60/60	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	无不良事件
黄燕冰 2004 ^[58]	60/59	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mg.ivd.qd	常规西药+葛根素注射液	14	①	-
李洪峰 2009 ^[59]	80/80	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mg.ivd.qd	常规西药	14	①	-
王小慧 2015 ^[60]	40/40	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
徐国存 2013 ^[61]	38/32	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药+丁苯酞软胶囊	14	①②	2 组共 4 例出现谷丙转氨酶轻度增高
杨明波 2015 ^[62]	48/48	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-

(续表 1)

纳入研究	例数 (T/C)/例	干预措施		疗程/d	结局指标	不良事件
		治疗组	对照组			
游明瑶 2014 ^[63]	43/43	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药+丁苯酞氯化钠注射液	14	①	-
张静 2015 ^[64]	68/68	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	14	①	-
吴大鸿 2006 ^[65]	40/40	常规西药+灯盏细辛注射液 30 mL.ivd.qd	常规西药	20	①	无不良事件
黄攀 2018 ^[66]	93/93	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药	14	①②	2 组均出现胃肠道反应、皮疹、头痛、乏力
展翔 2017 ^[67]	36/36	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药	14	①②	治疗组 2 例呕吐、1 例恶心；对照组 1 例头痛、3 例呕吐、1 例恶心
陆家武 2004 ^[68]	72/56	常规西药+灯盏花素注射液 20 mg.ivd.qd	常规西药	30	①	-
冯秀华 2003 ^[69]	110/100	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	20	①	-
李新雯 2013 ^[70]	38/38	常规西药+灯盏花素注射液 15 mL.ivd.qd	常规西药	42	①②	-
裘晓华 2005 ^[71]	55/48	常规西药+灯盏花素注射液 50 mg.ivd.qd	常规西药	30	①	-
王想 2004 ^[72]	64/56	常规西药+灯盏花素注射液 30 mg.ivd.qd	常规西药	30	①	-
史清华 2008 ^[73]	80/40	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	20	①	无不良事件
刘志刚 2015 ^[74]	90/90	常规西药+灯盏花素注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	21	①	治疗组 1 例头胀、1 例补液处胀痛、1 例胃部不适
冯志武 2005 ^[75]	58/50	常规西药+灯盏花素注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	28	①	-
杨婕 2014 ^[76]	57/60	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL ivd bid	常规西药	20	①	-
崔涵 2013 ^[77]	125/124	常规西药+灯盏花素注射液 40 mg.ivd.qd	常规西药	30	①	无不良事件
庞学民 2000 ^[78]	60/50	常规西药+灯盏花素注射液 20 mL.ivd.qd	常规西药+维脑路通注射液	20	①	治疗组 2 例头晕、1 例面部潮红；对照组 5 例胃肠道反应、荨麻疹
陈彩虹 2014 ^[79]	158/158	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	28	①	治疗组 5 例颜面潮红、8 例头晕、恶心；对照组 6 例头晕、恶心、皮疹、3 例食欲不振
潘燕 2011 ^[80]	60/60	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药	30	①	无不良事件
麻冬梅 2011 ^[81]	52/50	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.bid	常规西药+脑心通胶囊	90	①	-
夏琳 2014 ^[82]	40/40	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药	28	①	-
吴玉红 2013 ^[83]	66/66	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药+中风防治灵 1 号	90	①	-
张社峰 2013 ^[84]	23/30	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.bid	常规西药+中风防治灵 1 号	90	①	治疗组 1 例消化道出血、4 例吸入性肺炎；1 例深静脉血栓、3 例吸入性肺炎；
侯凌波 2014 ^[85]	20/20	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	7	②	-
甄君 2011 ^[86]	28/28	常规西药+灯盏细辛注射液 40 mL.ivd.qd	常规西药	14	②	无不良事件
甄君 2011 ^[87]	34/34	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药	14	②	-
程一升 2018 ^[88]	56/56	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.tid	常规西药+安慰剂	180	②	对照组发生 4 例非致死性出血事件，治疗组 2 例
李富慧 2011 ^[89]	48/47	常规西药+灯盏生脉胶囊 0.36 g.po.bid	常规西药	90	②	-
张锐 2017 ^[90]	74/74	常规西药+灯盏花素注射液 25 mg.ivd.qd	常规西药	14	②	-

注：T 为治疗组，C 为对照组；ivd 指静滴，po 指口服；qd 为一日一次，bid 为一日两次，tid 为一日三次；“-”代表未提及。结局指标：①为有效率；②为 NIHSS 变化值

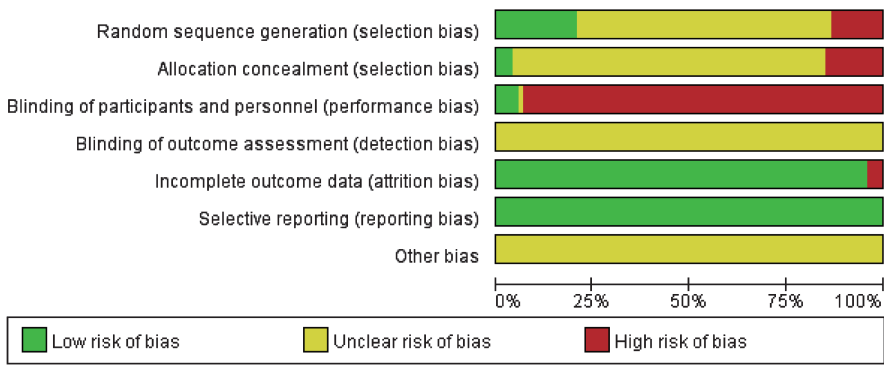


图 2 灯盏花制剂治疗急性脑梗死纳入文献的偏倚风险评价

Figure 2 The risk of bias graph of included literatures

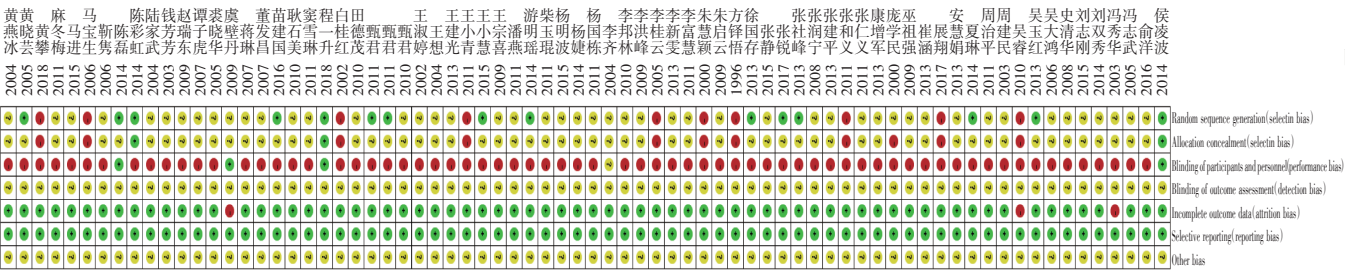


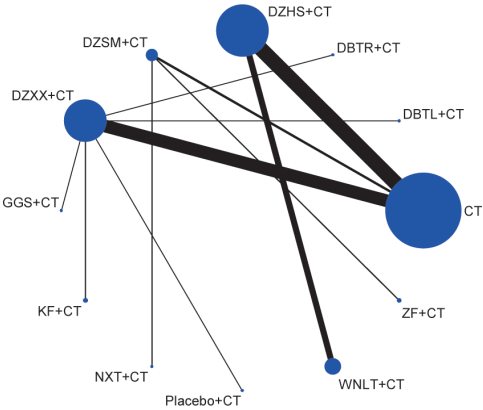
图3 灯盏花制剂治疗急性脑梗死纳入文献的方法学质量评价

Figure 3 The risk of bias summary

2.3 网状 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 共 68 项研究报道了灯盏花制剂治疗急性脑梗死的有效率^[17-84]。我们将研究中基本痊愈、显著进步、进步定义为有效，将病情无不良事件变化、恶化甚至死亡定义为无效。涉及 12 种干预措施，各干预组间异质性较大($P=0.051$, $I^2=75.3\%$)，选用随机效应模型进行分析。结果显示，纳入的 68 项研究干预措施关系网状证据图为星状结构，说明干预措施之间无闭合环，见图 4，因此，无需进行不一致性检测。

网状 Meta 分析结果(表 2)发现，当疗程小于 15 d 时，与常规西药相比，联用灯盏花素注射液[RR=1.22, 95% CI(1.14, 1.29), $P<0.05$]、联用灯盏细辛注射液[RR=1.18, 95% CI(1.12, 1.25), $P<0.05$]和联用灯盏生脉胶囊[RR=1.19, 95% CI(1.00, 1.41), $P<0.05$]治疗均可显著提高治疗急性脑梗死患者的有效率。在常规西药的基础上，联用灯盏花素注射液[RR=1.66, 95% CI(1.17, 2.35), $P<0.05$]、联用灯盏细辛注射液[RR=1.61, 95% CI(1.14,



注：DZHS 为灯盏花素注射液；CT 为常规西药；WNLT 为维脑路通注射液；DZXX 为灯盏细辛注射液；KF 为康复治疗；Placebo 为安慰剂；GGS 为葛根素注射液；DBTR 为丁苯酞软胶囊；DZSM 为灯盏生脉胶囊；NXT 为脑心通胶囊；ZFA 为中风防治灵 1 号；DBTL 为丁苯酞氯化钠注射液；ZFB 为中风防治灵 2 号

图4 灯盏花制剂治疗急性脑梗死的有效率证据网络图

Figure 4 Network plot of effective rate

2.28), $P<0.05$]和联用灯盏生脉胶囊[RR=1.62, 95% CI(1.11, 2.38), $P<0.05$]治疗急性脑梗死患者的有效率均高于联用安慰剂治疗患者。而不同的灯盏花

表2 灯盏花制剂治疗急性脑梗死的网状 Meta 分析结果

Table 2 Results of network meta analysis of efficacy

干预措施		有效率(RR 95% CI)		NIHSS(MD 95% CI)
干预措施 1	干预措施 2	疗程≤15 d	疗程>20 d	
常规西药+灯盏生脉胶囊	常规西药	1.19(1.00, 1.41)*	1.27(1.11, 1.45)*	3.34(2.17, 4.51)*
常规西药+灯盏花素注射液	常规西药	1.22(1.14, 1.29)*	1.29(1.20, 1.38)*	2.37(1.20, 3.55)*
常规西药+灯盏细辛注射液	常规西药	1.18(1.12, 1.25)*	1.11(0.99, 1.24)	1.39(0.21, 2.57)*
常规西药+安慰剂	常规西药	-1.36(-1.92, 0.97)	-	0.24(-2.38, 2.85)
常规西药+灯盏生脉胶囊	常规西药+安慰剂	1.62(1.11, 2.38)*	-	3.11(0.76, 5.45)*
常规西药+灯盏花素注射液	常规西药+安慰剂	1.66(1.17, 2.35)*	-	2.14(-0.72, 5.00)
常规西药+灯盏细辛注射液	常规西药+安慰剂	1.61(1.14, 2.28)*	-	1.16(-1.69, 4.01)
常规西药+灯盏花素注射液	常规西药+灯盏生脉胶囊	1.02(0.85, 1.22)	1.02(0.87, 1.18)	-0.97(-2.63, 0.69)
常规西药+灯盏生脉胶囊	常规西药+灯盏细辛注射液	1.01(0.84, 1.20)	1.15(0.96, 1.36)	1.95(0.31, 3.60)*
常规西药+灯盏花素注射液	常规西药+灯盏细辛注射液	1.03(0.94, 1.12)	1.16(1.02, 1.33)*	0.98(-0.67, 2.64)

注：二分类变量效应量 RR 值大于 1，表明干预措施 1 疗效优于干预措施 2；95% CI 包含 1 表明无统计学意义；连续性变量效应量 MD 值大于 0，表明干预措施 1 疗效优于干预措施 2；95% CI 包含 0 表明差异无统计学意义；*代表两种干预比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；NIHSS 为神经功能缺损评分量表；“-”代表无效效应量

制剂之间进行比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据不同干预措施之间的 SUCRA 值, 短疗程下有效率的疗效排序由高到低依次为常规西药+灯盏花素注射液、常规西药+灯盏生脉胶囊、常规西药+灯盏细辛注射液、常规西药、常规西药+安慰剂, 见表 3。

当疗程大于 20 d 时, 与常规西药相比, 联用灯盏花素注射液[RR=1.29, 95% CI(1.20, 1.38), $P < 0.05$]和联用灯盏生脉胶囊[RR=1.27, 95% CI(1.11, 1.45), $P < 0.05$]治疗急性脑梗死患者的有效率显著提高, 其差异有统计学意义, 但联用灯盏细辛注射液治疗的有效率较对照组, 差异无统计学差异。不同的灯盏花制剂之间进行比较, 灯盏花素注射液的治疗有效率明显高于灯盏细辛注射液[RR=1.16, 95% CI(1.02, 1.33), $P < 0.05$], 而其他灯盏花制剂间比较, 差异无统计学意义, 见表 2。根据不同干预措施之间的 SUCRA 值, 长疗程下有效率的疗效由高到低排序依次为常规西药+灯盏花素注射液、常规西药+灯盏生脉胶囊、常规西药+灯盏细辛注射液、常规西药, 见表 3。

表 3 灯盏花制剂治疗急性脑梗死的 SUCRA 值
Table 3 The SUCRA of *Erigeron breviscapus* preparations for acute ischemic stroke

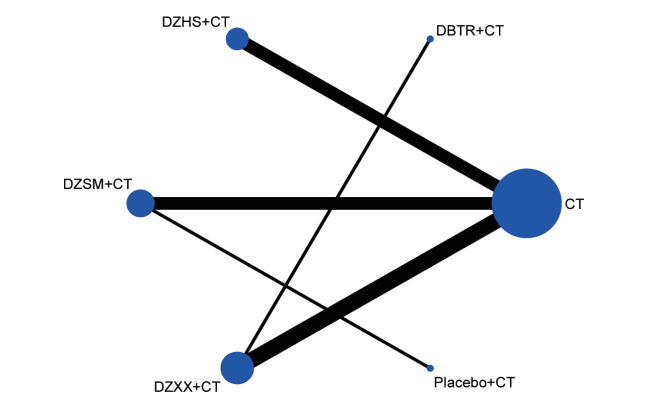
干预措施	SUCRA/%		
	有效率 (疗程≤15 d)	有效率 (疗程>20 d)	NIHSS 变化值
常规西药	38.5	15.2	25.6
常规西药+安慰剂	7.5	—	33.6
常规西药+灯盏花素注射液	84.9	72.8	78.4
常规西药+灯盏生脉胶囊	78.0	66.1	97.1
常规西药+灯盏细辛注射液	76.6	35.6	57.3

注: SUCRA 为累计排序曲线下面积; NIHSS 为神经功能缺损评分量表; “—”代表无数值

2.3.2 神经功能缺损的网状 Meta 分析结果 共 15 项研究报道了灯盏花制剂治疗急性脑梗死的神经功能缺损情况^[17, 27, 44, 47-48, 61, 66-67, 70, 85-90]。该结局采用治疗前后 NIHSS 变化值来评估患者神经功能缺损情况, 涉及到 6 种干预措施, 各干预措施间的异质性较大($P < 0.001$, $I^2 > 90\%$), 采用随机效应模型进行网状 Meta 分析, 各干预之间的网状关系见图 5。

网状 Meta 分析结果显示, 与常规西药相比, 联用灯盏生脉胶囊[MD=3.34, 95% CI(2.17, 4.51), $P < 0.05$]、联用灯盏花素注射液[MD=2.37, 95% CI(1.20, 3.55), $P < 0.05$]、联用灯盏细辛注射液[MD=1.39, 95% CI(0.21, 2.57), $P < 0.05$]可显著提高急

性期患者的 NIHSS 变化差值。在使用常规西药的基础上, 灯盏生脉胶囊组的 NIHSS 变化值高于灯盏细辛注射液组[MD=1.95, 95% CI(0.31, 1.60), $P < 0.05$]; 而灯盏生脉胶囊组与灯盏花素注射液组比较、灯盏花素注射液组与灯盏细辛注射液组比较, 组间均无统计学差异($P > 0.05$), 具体结果见表 2。根据不同干预措施之间的 SUCRA 值, 不同干预措施改善神经功能缺损的疗效排序由高到低依次为常规西药+灯盏生脉胶囊、常规西药+灯盏花素注射液、常规西药+灯盏细辛注射液、常规西药+安慰剂、单纯常规西药, 见表 3。



注: DZHS 为灯盏花素注射液; DZXX 为灯盏细辛注射液; DZSM 为灯盏生脉胶囊; DBTR 为丁苯酞软胶囊; Placebo 为安慰剂; CT 为常规西药

图 5 灯盏花制剂治疗急性脑梗死的 NIHSS 改变值证据网络图
Figure 5 Network plot of the change of NIHSS

2.3.3 Meta 回归结果 由于灯盏花制剂治疗急性脑梗死的有效率、NIHSS 变化值存在较大的异质性, 为了探讨异质性产生的原因, 针对可能影响异质性的因素, 如剂量、疗程, 对结局指标有效率、NIHSS 变化值进行了 Meta 回归分析。Meta 回归结果提示疗程的长短可能是造成有效率高异质性的原因, 见表 4。

表 4 Meta 回归结果
Table 4 The results of Meta regression

结局指标	异质因素	系数	P 值	Tau ²
有效率	疗程	0.996 9	0.002	0.008 7
	剂量	0.999 4	0.503	
NIHSS	疗程	1.007 1	0.159	0.423 5
	剂量	0.978 3	0.085	

注: Tau² 研究间变异大小的分量, 值越小, 说明其模型的拟合优度越好; $P > 0.05$ 说明该因素不是异质性的来源; NIHSS 为神经功能缺损评分量表

3 讨论
对于脑梗死急性期患者, 中医通常采取活血化瘀

的治疗原则进行治疗,研究发现活血化瘀类中药可通过抑栓、抗凝、改善血液流变学和微循环、减轻急性炎症损伤来改善脑梗死^[91]。灯盏花制剂属于活血祛瘀类中药,被广泛应用于急性脑梗死的临床治疗。既往的 Meta 分析结果发现在常规用药的基础上,联用灯盏生脉胶囊可降低脑梗死患者的中远期复发率^[14],联用灯盏花素注射液可降低急性期患者的死亡率^[12],联用灯盏细辛注射液可改善急性期患者的神经功能缺损^[13],这些结果提示灯盏花制剂在脑梗死治疗上存在一定的优势。本研究通过网状 Meta 分析方法,为脑梗死的精准治疗选择不同灯盏花制剂,提供了进一步的研究证据。

本 Meta 分析结果提示,在提高脑梗死急性期的有效率方面,常规西医治疗的基础上联用灯盏花素注射液的治疗效果最优;当治疗疗程较短时,使用灯盏细辛注射液或灯盏生脉胶囊的获益则与灯盏花素注射液无差别。而在改善脑梗死急性期患者的神经功能缺损方面,灯盏生脉胶囊的治疗效果最优,且疗程长短不会改变该结果的稳定性。此外,网络药理学研究发现灯盏生脉胶囊改善脑梗死可通过抑制促丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、核因子 κ B(NF- κ B)等炎症信号相关通路、抗氧化应激等多条信号通路发挥作用^[92],与近年来兴起的脑梗死急性期抗炎抗氧化药物的研发方向十分吻合。就安全性而言,与其他灯盏花制剂相比较,灯盏生脉胶囊的安全性较好,表现为灯盏生脉胶囊仅出现胃肠道反应,而灯盏细辛注射液、灯盏花素注射液注射后会出现皮肤瘙痒、注射部位瘀斑、头胀等过敏反应。总而言之,网状 Meta 分析的结果提示灯盏生脉胶囊在脑梗死急性期治疗的临床疗效与安全性均存在一定的优势。

此外,本研究存在一定的局限性:①纳入的原始研究数量虽多,但质量较低,各种潜在偏倚风险影响了研究结论的准确性;②干预措施之间无闭环,缺乏混合比较的结果;③因常规治疗的描述缺乏细节,数据分析时并未进行细化分类,影响了结果的质量;④所纳入研究的神经功能缺损评分差异性较大,推测可能是 NIHSS 的评价方法在我国仍欠缺标准化与规范培训有关。

综上所述,灯盏花制剂均可在一定程度上提高治疗急性脑梗死的有效率及改善神经功能缺损,但不同制剂的优势与疗程长短、结局指标差异有关。综合平衡疗效与安全性,灯盏生脉胶囊对于急性

脑梗死的治疗优势最为明显。未来可开展大样本、多中心、安慰剂对照的规范随机对照试验来进一步验证和探索最优的给药时点、剂量、疗程与获益最大的梗死类型。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.
- [3] MURRAY C J L, LOPEZ A D. Measuring the global burden of disease[J]. N Engl J Med, 2013, 369(5): 448-457.
- [4] LIU J Q, DAI S X, ZHENG J J, et al. The identification and molecular mechanism of anti-stroke traditional Chinese medicinal compounds[J]. Sci Rep, 2017, 7: 1-11.
- [5] CIPRIANI A, HIGGINS J P T, GEDDES J R. et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis[J]. Ann Intern Med., 2013, 159(2): 130-137.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 147-148.
- [7] CHLEDZIK S, STRAWA J, MATUSZEK K, et al. Pharmacological effects of scutellarin, an active component of genus scutellaria and erigeron: a systematic review[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(2): 319-337.
- [8] SHENG N, ZHENG H, XIAO Y, et al. Chiral separation and chemical profile of dengzhan shengmai by integrating comprehensive with multiple heart-cutting two-dimensional liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2017, 15(17): 97-107.
- [9] KIM J H. Pharmacological and medical applications of and ginsenosides: a review for use in cardiovascular diseases[J]. J Ginseng Res, 2018, 42(3): 264-269.
- [10] CHEN M H, CHEN X J, WANG M, et al. Ophiopogon japonicus—a phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological review[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 181(4): 193-213.
- [11] 王玉果, 郭文平. 灯盏细辛注射液对缺血性脑卒中患者血液流变学指标及血脂水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(33): 4260.
- [12] GUO C, ZHU Y, WENG Y, et al. Therapeutic time window and underlying therapeutic mechanism of breviscapine injection against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 660-666.
- [13] 廖映迪, 倪小佳, 张昌林, 等. 灯盏花制剂防治缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作的临床研究进展[J]. 广东医学, 2020, 29(9): 1-5.
- [14] 赵君, 张允岭, 支英杰, 等. 灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死有效性和安全性的随机对照试验系统评价和meta分析[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 38-45.

- [15] LI J G, WANG L Q, YANG X Y, et al. Chinese herbal medicine dengzhan xixin injection for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2017, 34: 74-85.
- [16] YANG X Y, WANG L Q, LI J G, et al. Chinese herbal medicine dengzhan shengmai capsule as adjunctive treatment for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Complement Ther Med, 2018, 36(2): 82-89.
- [17] 马进, 余能伟, 任智文, 等. 灯盏花素对急性脑梗死患者血清NSE、Ang-2、IL-6的影响及其疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(11): 110-112, 115.
- [18] 窦雪琳, 邢红霞, 乔燕燕, 等. 奥扎格雷钠联合灯盏花素治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(10): 49-50.
- [19] 白桂红, 李彩娟, 徐斌. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗塞临床观察[J]. 临床医学, 2002, 29(12): 56.
- [20] 王宗喜. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死120例疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(8): 68-69.
- [21] 柴玉琨. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(36): 78.
- [22] 李齐, 卢瑛, 范玉兰, 等. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国厂矿医学, 2004, 17(2): 77.
- [23] 朱启云. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响[J]. 安徽医药, 2009, 13(10): 1268-1269.
- [24] 王淑婷. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床观察[J]. 临床急诊杂志, 2002, 3(1): 38-39.
- [25] 周建民, 李丽. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床疗效观察[J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 18(4): 406-407.
- [26] 马宝生. 灯盏花素治疗急性脑梗塞86例临床观察[J]. 天津药学, 2003, 15(3): 38-39.
- [27] 俞洋, 冯丽伟, 施荣, 等. 灯盏花素辅助治疗对急性脑梗死患者的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5917-5920.
- [28] 康增军, 王芳, 崔蕾, 等. 灯盏花素治疗急性脑梗塞68例及对血清中SOD、MDA含量的影响[J]. 陕西中医, 2013, 34(7): 798-799.
- [29] 王建光, 刘克. 灯盏花素注射液治疗脑梗死60例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(25): 507-508.
- [30] 张建平. 灯盏花素注射液在老年脑梗死急性期治疗中的应用[J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1059.
- [31] 王小青. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(18): 171-172.
- [32] 浙江省农村卫生协会. 浙江省第十九届农村卫生改革与发展学术会议大会论文集[C]. 杭州: 浙江省农村卫生协会, 2011.
- [33] 李邦林. 灯盏花素对急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸的临床影响[J]. 中国医学工程, 2010, 18(2): 59-60.
- [34] 蒋琳, 牛国忠. 灯盏花素治疗脑梗死疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(1): 34-35.
- [35] 张润宁, 吕金娥, 田千庆, 等. 灯盏花素治疗急性脑梗塞88例[J]. 现代中医药, 2008, 28(5): 4-5.
- [36] 谭子虎. 灯盏花素联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(6): 27.
- [37] 靳隽. 灯盏花素注射液联合丹奥治疗急性脑梗死[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(6): 528-530.
- [38] 朱慧颖. 灯盏花素治疗急性脑梗死临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(24): 2459-2460.
- [39] 方铎梧. 云南灯盏花注射液治疗急性脑梗塞106例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 1996, 31(8): 381-381.
- [40] 钱芳芳. 灯盏细辛注射液辅助脑活素治疗急性脑梗死38例疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(5): 298-298.
- [41] 耿石美. 灯盏细辛治疗急性期脑梗死疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(3): 111.
- [42] 田德茂, 周启东. 中西医结合治疗缺血性脑卒中36例临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(7): 1102-1103.
- [43] 杨国栋, 杜莉莉, 王士列, 等. 灯盏细辛与依达拉奉治疗急性脑梗死145例的临床分析[J]. 广东医学, 2011, 32(21): 2854-2856.
- [44] 苗建国, 陈淑敏. 灯盏细辛注射液联合胞磷胆碱钠胶囊治疗脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 41-44.
- [45] 董发昌. 注射用纤溶酶治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(2): 119-121.
- [46] 李桂云, 晏孝英. 灯盏细辛与低分子肝素联合治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(17): 118-119.
- [47] 陈磊, 张婧. 氯吡格雷联合灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 中药材, 2014, 37(6): 1096-1098.
- [48] 刘双秀, 张静. 灯盏细辛注射液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1210-1212.
- [49] 甄君, 李振东, 杨艳杰, 等. 灯盏细辛联合康复训练治疗急性脑梗死35例[J]. 中国实用医刊, 2010, 37(12): 46-47.
- [50] 张仁义. 奥扎格雷钠联合早期康复训练治疗急性脑梗塞疗效观察[J]. 按摩与康复医学(下旬刊), 2011, 2(10): 15-16.
- [51] 虞璧丹, 魏建英, 孙海欣. 灯盏细辛注射液治疗缺血性脑血管病298例[J]. 医药导报, 2009, 28(5): 608-609.
- [52] 周治平, 杨国帅, 王爱岳. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者MMP-9的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 37(13): 214-215.
- [53] 吴睿. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死患者心肌酶谱的变化[J]. 广东医学, 2010, 31(2): 238-239.
- [54] 巫祖强, 粟璇, 刘吉昌. 灯盏细辛注射液对血瘀型急性脑梗死患者VEGF及sICAM-1的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(6): 658-660.
- [55] 黄晓芸, 丁燕晶, 方浩威. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(15): 1964-1965.
- [56] 赵瑞东. 奥扎格雷钠联合灯盏细辛治疗进展型脑梗死53例[J]. 中国实用医药, 2009, 4(15): 153-154.
- [57] 安慧娟, 郝绍江. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2013, 7(12): 84-85.
- [58] 黄燕冰, 袁建新. 灯盏细辛治疗急性脑梗死60例[J]. 广东医学, 2004, 25(8): 888.
- [59] 李洪峰. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死80例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1991-1992.
- [60] 王小慧. 灯盏细辛注射液对缺血性脑卒中患者脑血循环的改善作用[J]. 新中医, 2015, 47(6): 23-24.
- [61] 徐国存, 陈怀珍, 张静, 等. 灯盏细辛联合丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死38例的疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35

- (3): 162-164.
- [62] 杨明波, 汪貳成. 灯盏细辛联合奥扎格雷钠治疗进展型脑梗死的效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(14): 46-47.
- [63] 游明瑶, 蔡胤浩, 王世君, 等. 灯盏细辛注射液对老年脑梗死患者血中ET及NO水平的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(3): 333-335.
- [64] 张静. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性及血清MMP-9水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31): 103-105.
- [65] 吴大鸿, 刘晓娟, 曾鸿. 灯盏细辛注射液对脑梗死患者的疗效及血液流变学的影响[J]. 广东医学, 2006, 27(7): 1088-1089.
- [66] 黄攀, 徐敏, 何晓英. 灯盏生脉胶囊对急性脑梗死患者血管内皮功能、氧化应激、血脂的影响及临床疗效评价[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 124-128.
- [67] 展翔, 李坤彬, 王东伟. 丹参多酚酸盐联合灯盏生脉胶囊对缺血性脑卒中神经功能缺损程度及血液流变学的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(16): 2555-2557.
- [68] 陆家武. 灯盏花素治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国中医急症, 2004, 13(3): 157.
- [69] 冯秀华. 灯盏花素治疗脑梗死疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(15): 8, 10.
- [70] 李新雯. 灯盏花素注射液辅助治疗老年脑梗死的临床价值分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(21): 79-81.
- [71] 裴晓华. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死55例临床观察[J]. 中草药, 2000, 31(9): 696.
- [72] 王想. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死64例疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2004, 7(4): 54-54.
- [73] 史清华. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死80例临床观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(6): 31-31.
- [74] 刘志刚, 孙宜芬, 孟红旗. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死90例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(22): 78-79.
- [75] 冯志武, 胡正操. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(3): 438-439.
- [76] 杨婕. 灯盏花素联合波立维治疗脑梗死的临床观察[J]. 中华保健医学杂志, 2014, 16(4): 305-306.
- [77] 崔涵. 灯盏花素注射液联合波立维治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(4): 360-361.
- [78] 庞学民, 王珍, 龙治华. 灯盏花素与维脑路通治疗急性脑梗死对照观察[J]. 医药论坛杂志, 2000, 8(12): 44-45.
- [79] 陈彩虹. 奥扎格雷钠联合灯盏细辛治疗进展性脑梗死的临床效果观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(6): 73-75.
- [80] 潘燕. 灯盏生脉胶囊防治脑梗死临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(1): 11-13.
- [81] 麻冬梅. 2种不同方案治疗急性脑梗死成本效果分析[J]. 中国医学工程, 2011, 19(5): 67-68.
- [82] 夏琳, 李小菊, 谢艳. 灯盏生脉胶囊对急性脑梗死患者血清瘦素的影响[J]. 医药导报, 2015, 34(8): 1050-1052.
- [83] 吴玉红, 王松龄. 中风防治灵 I 号治疗气虚血瘀型脑梗死66例[J]. 中医研究, 2013, 26(4): 16-18.
- [84] 张社峰, 王松龄, 张民旺, 等. 中风防治灵1号为主治疗阴虚风动型脑梗死30例[J]. 中医研究, 2013, 26(1): 19-21.
- [85] 侯凌波. 灯盏细辛对血瘀型急性脑梗死VEGF、MMP-9、EPCs血清学水平的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [86] 甄君, 孔梅, 李振东, 等. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血清S100B蛋白表达及神经功能恢复的影响[J]. 中药材, 2011, 34(10): 1642-1644.
- [87] 甄君, 张雷, 寇丽, 等. 灯盏生脉胶囊对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶水平影响的临床观察[J]. 中药材, 2011, 34(4): 655-657.
- [88] 程一升, 吴凌康. 中西医结合对急性缺血性脑卒中患者作用的随机、双盲、对照研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(11): 1901-1905.
- [89] 李富慧. 灯盏生脉胶囊联合阿托伐他汀对急性脑梗死治疗作用临床研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2011, 21(2): 248-249.
- [90] 张锐, 宋郁喜, 黄荣. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15-18.
- [91] 冯容, 陈永斌. 活血化瘀疗法治疗急性脑梗死研究概述[J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 668-671.
- [92] 林嘉辉, 倪小佳, 古江勇, 等. 灯盏生脉胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 815-822.

(编辑: 沈崇坤, 梁进权)