·药物安全与合理应用·

银杏叶提取物注射液治疗缺血性脑卒中的快速卫生技术评估

任晓蕾,黄　琳,刘　一,司　霞,封宇飞
(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

[摘要]　**目的**:基于快速卫生技术评估(HTA)方法,评价银杏叶提取物注射液治疗缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性,高效、快捷地为临床药物选择和决策者提供循证依据。**方法**:系统检索中英文数据库和 HTA 相关网站及数据库。根据纳入和排除标准筛选文章,提取数据,评价文献质量并分析。**结果**:最终纳入 7 篇系统评价和 4 篇经济学研究。在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液可提高临床疗效,改善神经功能缺损评分,提高日常生活活动能力,对改善血浆黏度、降低纤维蛋白原起到一定作用,还可改善病情恶化率,与对照组相比死亡率差异无统计学意义。不良反应较少,无严重不良反应发生。纳入的经济学研究文献质量较低,实验组和对照组药物疗效均相当,经济学评价均采用成本效果分析法,仅纳入了直接成本中的药品成本,且研究年份相对较早,无法与目前的药品价格相匹配,所得结果难以作为参考。**结论**:银杏叶提取物注射液治疗缺血性脑卒中具有良好的有效性、安全性。对其经济性的评估尚需进一步开展高质量的药物经济学分析。

[关键词]　银杏叶提取物注射液;缺血性脑卒中;快速卫生技术评估
[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2021)11 - 1048 - 05

A rapid health technology assessment of *Ginkgo biloba* extract injection for the treatment of ischemic stroke

REN Xiao-lei, HUANG Lin, LIU Yi, SI Xia, FENG Yu-fei
(*Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing* 100044, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To evaluate the effectiveness, safety and economy of *Binkgo biloba* extract injection in ischemic stroke patients using rapid health technology assessment and to help efficiently and quickly provide evidence-based basis for clinical drug selection and decision makers. **Methods**: Databases in Chinese and English, and HTA organization websites were searched. Studies were selected according to the inclusion and exclusion criteria, and the data were extracted and the quality of included literature was evaluated and analyzed. **Results**: At last, 7 systematic reviews and 4 pharmacoeconomic studies were included in this study. In patients with ischemic stroke, *Ginkgo biloba* extract injection improved clinical efficacy, neurological deficit scores and activity of daily living, ameliorated plasma viscosity and reduced fibrinogen, as well as improved the deterioration rate of the disease. There was no statistically significant difference in mortality compared with the control group. Few adverse reactions and no serious adverse reactions were observed. The quality of the included economics research literature was relatively low. Drug efficacy in experimental group and control group was equal. The cost-effectiveness analysis method was adopted in the economic evaluation, in which only the drug cost out of direct cost was included. The year of research is relatively early, which cannot match the current drug price, and results of the researches are difficult to be used as reference. **Conclusion**: *Ginkgo biloba* extract injection is an efficacious and safe choice for ischemic stroke treatment.

[基金项目]　北京市自然科学基金资助项目(7192218)
[作者简介]　任晓蕾,女,主管药师,主要从事临床药学方面的研究。E-mail:renxiaolei83@126.com。
[通讯作者]　黄琳,女,主任药师,主要从事循证药学、个体化药物应用研究。E-mail: huanglin@pkuph.edu.cn。

The evaluation of its economics still requires further high-quality pharmacoeconomic analysis.

[**Key words**] *Ginkgo biloba* extract injection; ischemic stroke; rapid health technology assessment

缺血性脑卒中是指由于脑组织局部供血障碍引起脑组织缺血、缺氧,从而导致脑组织坏死、软化的脑血管疾病,占全部卒中的 70% ~80%[1]。卒中已成为我国居民的首位死因,并以每年 8.7% 的速率增长[2]。缺血性脑血管病最常见的病因是动脉粥样硬化,常伴有血浆黏稠度、纤维蛋白原含量、血小板黏附聚集增加等。银杏叶提取物可改善脑部血液循环,使缺血区血流量增加,降低血液黏稠度,改善血液的高凝状态,并增加缺血区葡萄糖及氧的供应,加强脑组织的能量代谢,从而保护脑组织改善脑缺血[3]。银杏叶提取物注射液临床应用广泛,先后被用于脑血管、心血管及周围循环障碍等疾病的临床治疗,受到多个指南及专家共识的推荐[4],并收载于《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》2019 年版。

卫生技术评估(health technology assessment,HTA)是指对药品等卫生技术的技术特性、临床有效性、安全性、经济性和社会属性进行全面系统的评价,为各层次的决策者提供合理选择卫生技术的科学信息和决策依据[5]。目前,部分研究对银杏叶提取物注射液的临床疗效和经济性进行了分析,但尚未有研究对其有效性、安全性和经济性等进行相对全面的评估。本研究采用快速 HTA 方法,对银杏叶提取物注射液治疗缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性开展进一步的评估,为卫生决策者及临床实践提供循证证据。

资料与方法

1 纳入排除标准

1.1 有效性和安全性评价 ① 研究对象为缺血性脑卒中患者。② 干预措施为银杏叶提取物注射液单药或联合其他常规药物治疗,剂量和疗程不限。③ 结局指标包括临床总有效率、神经功能缺损评分改善、日常生活活动能力提高、血浆黏度改善、病情恶化率、死亡率、不良反应发生情况等。④ 研究类型为 HTA 报告和系统评价(systematic review,SR)/Meta 分析。⑤ 排除其他银杏叶制剂如舒血宁、银杏达莫等,以及银杏叶提取物口服制剂。

1.2 经济学评价 纳入评价银杏叶提取物注射液对比其他阳性对照药治疗缺血性脑卒中的经济学研究。排除会议摘要。

2 文献检索策略

计算机检索 Pubmed, EMBase, the Cochrane Library 和 Web of Science 等英文数据库,CNKI、CBM、万方等中文数据库,同时检索国内外 HTA 机构官方网站及相关数据库。为全面获取有关研究,只用“银杏叶提取物注射液”和“ginkgo biloba extract injection”作为关键词进行全文检索或者主题检索,检索时限均为建库至 2020 年 6 月,必要时限制研究类型。同时手工检索纳入研究的参考文献列表。

3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 位评价者独立筛选文献,共同决定纳入的文献;如遇分歧,通过讨论或咨询第 3 位评价者解决。按预先设计的资料提取表提取资料和数据,内容包括纳入研究的基本特征及研究结果,如发表年份、研究人群、纳入研究个数、患者人数、干预措施、对照措施及结局指标等(SR/Meta 分析);所在国家、研究视角、研究方法、患者人群、干预措施与对照措施等(经济学研究)。HTA 报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的 HTA checklist 进行质量评价;SR/Meta 分析采用系统评价评估测量工具(a measurement tool to assess systematic reviews,AMSTAR)量表进行质量评价;经济学研究采用综合卫生经济评价报告标准(consolidated health economic evaluation reporting standards,CHEERS)量表进行质量评价。

4 数据处理

采用定性描述方法,汇总纳入研究结论,得出研究结果。统计学检验水平为 $\alpha = 0.05$。

结 果

1 文献检索

初检后获得 2 791 篇文献,经逐层筛选,最终纳入 11 个研究,其中 SR/Meta 分析 7 篇[6-12]、药物经济学研究 4 篇[13-16]。

2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入的 SR/Meta 分析和经济学研究的基本特征见表 1 和表 2。质量评价结果显示,SR/Meta 分析的文献属于中等质量水平的文献,平均评分 7 分(总分 11 分);经济学研究的文献属于低等质量水平的文献,平均评分 7.75 分(总分 24 分)。

表 1 纳入的 SR/Meta 分析的基本特征

研究	研究人群	研究数	总例数	干预组	对照组	结局指标
Zeng,等(2005)[6]	急性缺血性脑卒中	4	307	银杏叶提取物/银杏叶提取物 + 常规治疗	安慰剂/常规治疗	①
李娟,等(2008)[7]	急性缺血性脑卒中	22	2 488	金纳多/金纳多 + 常规治疗	其他中西药/其他中西药 + 常规治疗/常规治疗	①②④⑤
侯敬天,等(2011)[8]	脑梗死	50	4 662	金纳多/金纳多 + 常规治疗	安慰剂/常规治疗	①②⑥⑦⑧
刘琛,等(2014)[9]	老年缺血性脑血管病	2	108	银杏叶提取物 + 常规治疗	阳性对照药物 + 常规治疗	①⑧
谭迪,等(2017)[10]	脑梗死	19	2 364	金纳多 + 常规治疗	常规治疗/丹参类 + 常规治疗	①②④⑧
Tan,等(2018)[11]	脑梗死	9	746	金纳多 + 西药	西药	①②
Chong,等(2020)[12]	急性缺血性脑卒中	8	1 022	银杏叶提取物/银杏叶提取物 + 常规治疗	安慰剂/常规治疗	①③⑧

① 有效率;② 神经功能缺损评分;③ 日常生活活动能力评定;④ 血浆黏度;⑤ 纤维蛋白原;⑥ 病情恶化率;⑦ 死亡率;⑧ 不良反应发生情况

表 2 纳入的经济学研究的基本特征

研究	国家	研究年份	研究视角	经济学研究方法	成本计算	人群	干预措施	对照措施	疗程
段冬梅,等(2004)[13]	中国	1999 年 11 月—2003 年 10 月	医疗机构	成本-效果分析	直接成本 + 间接成本(每日成本 = 药品成本 + 给药成本 + 住院成本 + 时间成本)	脑梗死恢复期	干预组(20 例):金纳多 30 mL(6 支)*qd*	对照 A 组(19 例):葛根素 10 mL(2 支)*qd*;对照 B 组(21 例):血栓通 10 mL(2 支)*qd*	14 d
丁国华,等(2014)[14]	中国	不详	医疗机构	成本-效果分析	直接成本(药品费用)	脑血管疾病后脑功能障碍	干预组(30 例):金纳多 20 mL(4 支)*qd*	对照 A 组(30 例):血栓通 450 mg(3 支)*qd*;对照 B 组(30 例):麦全冬定 0.9 g(3 支)*qd*	20 d
杨丽娟,等(2014)[15]	中国	2011 年 5 月—2012 年 5 月	医疗机构	成本-效果分析	直接成本(药品费用)	急性缺血性脑梗死	干预组(31 例):金纳多 20 mL(4 支)*qd*	对照组(31 例):血塞通 0.4 g(1 支)*qd*	14 d
徐满林(2015)[16]	中国	2009 年 12 月—2011 年 5 月	医疗机构	成本-效果分析	直接成本(药品费用)	脑梗死恢复期	干预组(43 例):金纳多 15 mL(3 支)*qd*	对照 A 组(38 例):疏血通 6 mL(3 支)*qd*;对照 B 组(35 例):血塞通 0.4 g(2 支)*qd*	14 d

3 有效性及安全性评价

3.1 有效率 6 篇 Meta 分析[6-11]报告了治疗的有效率,结果均显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液组治疗的有效率高于对照组(OR = 3.19, 95% CI:2.133 ~ 4.77, $P < 0.000\,1$),差异有统计学意义。

3.2 神经功能缺损评分 5 篇 Meta 分析[7-8,10-12]报告了神经功能缺损评分改善情况,结果均显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液组对神经功能缺损的改善高于对照组(MD = −3.35, 95% CI: −4.41 ~ −2.29, $P < 0.000\,01$)[12],差异有统计学意义。

3.3 日常生活活动能力评定 1 篇 Meta 分析[12]报告了日常生活活动能力评定,结果显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液可提高日常生活活动能力(MD = 13.67, 95% CI:2.79 ~ 24.56, $P = 0.01$),差异有统计学意义。

3.4 血浆黏度 1 篇 Meta 分析[7]报告了银杏叶提取物注射液组较对照组全血高切黏度降低(WMD = −0.05, 95% CI: −0.96 ~ 0.86, $P = 0.91$),差异无统

计学意义;全血低切黏度降低(WMD = -1.1,95% CI:-4.52 ~ 2.33,P = 0.53),差异无统计学意义;血浆黏度比降低(WMD = -0.40,95% CI:-0.43 ~ -0.37,P < 0.01),差异有统计学意义。1 篇 Meta 分析[10]报告了改善血浆黏度(MD = -0.05,95% CI:-0.09 ~ -0.01,P < 0.000 1)差异有统计学意义,结果显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液对改善血浆黏度起到一定作用。

3.5 纤维蛋白原 1 篇 Meta 分析[7]报告了银杏叶提取物注射液组较对照组纤维蛋白原降低(MD = -0.71,95% CI:-1.28 ~ -0.15,P = 0.01),差异有统计学意义,结果显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液对降低纤维蛋白原起到一定作用。

3.6 病情恶化率 1 篇 Meta 分析[8]报告了病情恶化率,结果显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液组病情恶化率低于对照组(RR = 0.39,95% CI:0.23 ~ 0.67,P < 0.001),差异有统计学意义。

3.7 死亡率 1 篇 Meta 分析[8]报告了死亡率,结果显示在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液组死亡率与对照组(RR = 0.52,95% CI:0.23 ~ 1.18,P = 0.12)差异无统计学意义。

3.8 不良反应发生情况 4 篇 Meta 分析[8-10,12]报告了不良反应发生情况。1 篇 Meta 分析[12]做了定量的统计分析(RR = 1.48,95% CI:0.31 ~ 7.13,P = 0.63),差异无统计学意义。其余 3 篇[8-10]只做了定性描述:1 篇 Meta 分析描述为各文献报道不良反应发生极少,主要有头痛、头晕、面部潮红、胃部不适等,患者均未因不良反应停药;1 篇 Meta 分析显示有 4 篇文献明确无不良反应,3 篇文献报道了不良反应,银杏叶提取物注射液组 4 例,具体表现为头痛、胃肠道不适,对照组 8 例,具体表现为胃肠道出血,银杏叶提取物注射液组不良反应发生率比对照组低;1 篇 Meta 分析试验组及对照组均未报道不良反应。

3.9 经济性评价 1 篇经济学研究[13]比较了金纳多、葛根素、血栓通 3 组药物。结果显示,金纳多组、葛根素组、血栓通组治疗脑梗死恢复期总有效率基本相同,单位效果所需成本分别为 36.22,25.84 和 19.21 元;在葛根素组的基础上,金纳多组和血栓通组增加单位效果所需成本,分别为 204.05 和 -568.32 元。3 组药物比较,血栓通组有效率较高且所需成本最低。

1 篇经济学研究[14]比较了金纳多、血栓通、麦全冬定 3 组药物。结果显示,各组间有效率差异无统计学意义(P > 0.05),对脑血管病以治疗前后神经体征变化测定疗效的成本-效果比,3 组分别为 26.94,23.74 和 6.64 元;以精神症状的变化测定疗效的成本-效果比,分别为 26.04,26.60 和 6.43 元。3 组药物比较,麦全冬定组费用最低,疗效也较好。

1 篇经济学[15]比较了金纳多、血塞通 2 组药物。2 组药物有效率分别为 90.32% 和 87.09%,差异无统计学意义(P > 0.05),药费成本分别为 1 652.00 和 962.50 元,成本-效果比为 213.47。2 组药物比较,血塞通组有成本优势。

1 篇经济学研究[16]比较了金纳多、疏血通、血塞通 3 组药物。结果显示,3 组药物治疗总有效率分别为 95.3%,94.7% 和 91.4%,差异无统计学意义(P > 0.05)。3 组药物成本-效果比分别为 15.9,20.0 和 8.7。3 组药物比较,血塞通组有成本优势。

4 篇经济学研究主要关注了金纳多注射液与葛根素、血栓通、麦全冬定、疏血通、血塞通的比较,但纳入的经济学研究文献质量较低。4 篇文献研究中,试验组和对照组药物疗效均相当,经济学评价均采用成本效果分析法,3 篇文献[14-16]仅纳入直接成本中的药品成本,另 1 篇文献[13]虽考虑了给药成本、住院成本、时间成本等间接成本,但各组间接成本一样,因此所得结果的差异仅反映了药品价格的差异。且研究年份相对较早,无法与目前的药品价格相匹配,因此所得结果难以作为参考。

讨 论

银杏叶的现代应用研究与开发始于德国,德国威玛舒培博士药厂于 1965 年研发出一种银杏叶提取物,将其用于预防和治疗阿尔茨海默病、末梢血管阻塞等疾病,并于 1972 年申请了专利;另一家植物药龙头企业法国意迪那公司生产的银杏叶提取物则于 1993 年获得欧洲专利,以 2 个企业原料开发的注射剂在中国按照化学药品注册,通用名为“银杏叶提取物注射液”,经检索国家药品监督管理局网站,该药品涉及 2 家生产企业的 2 个批准文号,进口制剂为台湾济生化学制药厂股份有限公司生产的金纳多;国产制剂为悦康药业集团有限公司生产的悦康通[4]。查阅文献发现,很多的研究虽为银杏叶提取物注射液,但实际研究对象为银杏叶制剂,除上述 2 种以化学药品注册的金纳多和悦康通外,还包含有舒血宁、银杏达莫等药物。本研究除外了其他混杂的银杏叶制剂,评估银杏叶提取物注射液治疗缺血性脑卒中的有效性、安全性及经济性。

文献研究银杏叶提取物注射液通过竞争性拮抗血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)的膜受体而抑制其增加,防止 PAF 诱发血小板聚集和血栓形成,降低血液黏稠度,改善血液流变性,抑制兴奋性氨基酸毒性,保护线粒体,清除自由基,抑制细胞凋亡和炎症反应,保护神经细胞等促进神经功能恢复[17-18]。通过分析纳入的研究,在缺血性脑卒中患者中,银杏叶提取物注射液可提高临床疗效,改善神经功能缺损评分,提高日常生活活动能力,对改善血浆黏度、降低纤维蛋白原起到一定作用,还可改善病情恶化率。死亡率与对照组相比差异无统计学意义。纳入的文献表明,银杏叶提取物注射液不良反应较少,主要有头痛、头晕、面部潮红、胃肠道不适等,无严重不良反应发生。值得注意的是,本研究纳入的 SR/Meta 分析中的原始临床试验大多为国内临床研究,尚不能完全确定其方法学质量等方面已达到标准,因此对其结果的解读和利用需谨慎。

4 篇药物经济学研究文献质量较低,均采用成本效果分析法,所得结果的差异主要源于治疗方案的价格差异。关于药品单价,4 篇研究年份跨度较大,2009—2014 年,银杏叶提取物注射液价格为 26.97 ~ 36.00 元·支$^{-1}$不等,目前银杏叶提取物注射液的价格有所下降,以北京地区为例,为 24.10 ~ 24.19 元·支$^{-1}$;对照药的价格也有变化,并且不同厂家的价格差异很大。在治疗方案上,4 项研究也有所差异,其中 2 项[14-15]采用了临床常用治疗方案 20 mL(4 支)*qd* 静脉滴注给药,另有 2 项研究与临床常规不一致,分别采用了 15 mL(3 支)*qd*[16] 和 30 mL(6 支)*qd*[13]的方案给药。上述药品单价的变化和给药方案的不一致,导致了治疗方案的差异。此外,4 篇药物经济学研究中,试验组和对照组药物疗效均相当。然而 SR/Meta 分析的结果显示试验组和对照组的疗效有差异并且有统计学意义,且 SR/Meta 分析的文献总体质量高于经济学研究的文献质量,这可能与经济学研究纳入的样本量较小有关。因此,现有的经济性评价结果难以为目前的临床实际提供参考。建议在当前药品价格下进一步开展高质量的药物经济学研究,选择全社会的评价角度,计算直接成本以及间接成本,成本信息依据实际发生的费用进行计算,并对成本、效果和效益指标进行单变量敏感性分析和多变量敏感性分析,力求所得结果能为缺血性脑卒中药物治疗的选择提供参考。

本研究也存在一些局限性,一方面本研究属于快速评估,对纳入的研究作定性描述分析,限制了对于原始研究质量和设计的评价和分析,其结果具有一定的局限性,因此有条件时仍需系统检索随机对照研究进行 Meta 分析;另一方面,本研究纳入的经济学研究均来自中国,方法学质量总体较低,对其经济性的评估尚需进一步开展高质量的药物经济学研究。

综上所述,根据本研究的评估,银杏叶提取物注射液用于缺血性脑卒中具有良好的有效性及安全性,其经济性尚需更多高质量的研究进行进一步探讨。

[参 考 文 献]

[1] MURRAY CJ, LOPEZ AD. Measuring the global burden of disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 448-457.

[2] ZHAO D, LIU J, WANG W, *et al*. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1668-1674.

[3] 刘永胜,冀永进,马敏. 金纳多的临床应用及作用机制[J]. 临床医药实践杂志,2005,14(2):91-92.

[4] 北京脑血管病防治协会银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(11):1198-1202.

[5] 唐惠林,门鹏,翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2):1-4.

[6] ZENG X, LIU M, YANG Y, *et al*. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke[J]. *Cochr Datab Syst Rev*, 2005(4):85-86.

[7] 李娟,王泽,张剑宇. 金纳多注射液治疗急性缺血性脑卒中随机对照研究系统评价[J]. 中国药物与临床,2008,8(S1):S36-S37.

[8] 侯敬天,谢丽华,侯玉立. 金纳多治疗脑梗死的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(11):1324-1327.

[9] 刘琛,白向荣,王育琴. 银杏叶提取物注射液治疗老年缺血性脑血管病的疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房,2014,25(8):691-694.

[10] 谭迪,吴嘉瑞,刘施,等. 基于 Meta 分析的银杏叶提取物注射液治疗脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(8):530-533.

[11] TAN D, WU JR, LIU S, *et al*. Injections of ginkgo in the treatment of cerebral infarction: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(1):1-11.

[12] CHONG PZ, NG HY, TAI JT, *et al*. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3):513-534.

[13] 段冬梅,魏民. 脑梗塞恢复期三种治疗方案的成本-效果分析[J]. 中国药业,2004,13(6):54-55.

[14] 丁国华,张强,冯彬,等. 3 种药物治疗脑血管疾病后脑功能障碍的成本-效果分析[J]. 航空航天医学杂志,2014,25(7):1001-1002.

[15] 杨丽娟,闫丽娟,王玉英. 中药提取物治疗急性缺血性脑梗死的成本效果分析[J]. 中国实用医药,2014,9(5):168-169.

[16] 徐满林. 三种不同治疗方案治疗脑梗塞恢复期患者的成本-效果比较[J]. 中外女性健康研究,2015,(16):28.

[17] 权明春,苏振宏,方大维,等. 银杏黄酮的提取与功能研究进展[J]. 今日药学, 2020, 30(11):72-75.

[18] 逯波,王雅滨,刘磊. 银杏叶提取物治疗缺血性脑血管病的作用机理[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(7):912-914.

编辑:王宇梅/接受日期:2020-12-29