

# 注射用红花黄色素用于急性缺血性脑卒中有效性和安全性的 Meta 分析

陈政国<sup>1</sup>, 陈峦峦<sup>1</sup>, 叶秋绵<sup>1</sup>, 宣建伟<sup>2\*</sup>, 司徒冰<sup>1\*</sup> (1. 广州医科大学附属第三医院临床研究管理办公室, 广东省产科重大疾病重点实验室, 广东省妇产疾病临床医学研究中心, 广州 510150; 2. 中山大学药学院医药经济研究所, 广州 510000)

**摘要:**目的 系统评价注射用红花黄色素(SYI)用于急性缺血性脑卒中(AIS)的有效性和安全性。方法 计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library, 收集 SYI 联合常规治疗作为实验组(EG)和常规治疗作为对照组(CG)的随机对照试验(RCT)研究。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。使用 R4.3.1 软件进行统计分析。结果 共纳入 29 项 RCT。Meta 分析结果显示:有效性方面:与 CG 组相比,EG 组临床治疗的总有效率更高( $P < 0.0001$ );改善患者 NIHSS、Barthel、IL-8、IL-6、血浆黏度、红细胞比积指标的效果更优( $P < 0.05$ );而在血清一氧化氮(NO)和纤维蛋白原(FIB)指标上,2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。安全性方面:药物不良反应总发生率 EG 组低于 CG 组( $P = 0.0018$ )。敏感性分析和发表偏倚分析结果显示,除不良反应发生率翻转为两组差异无统计学意义外( $P = 0.1734$ ),所得结果基本稳定,且存在发表偏倚的可能性较小。结论 与常规治疗相比,SYI 联合常规治疗有效性方面总体较优,且并未增加不良反应发生风险。

**关键词:**红花黄色素;急性缺血性脑卒中;有效性;安全性;Meta 分析

doi:10.11669/cpj.2024.20.012 中图分类号:R972 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)20-1967-11

## Efficacy and Safety of Safflower Yellow for Injection in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis

CHEN Zhengguo<sup>1</sup>, CHEN Luanluan<sup>1</sup>, YE Qiumian<sup>1</sup>, XUAN Jianwei<sup>2\*</sup>, SITU Bing<sup>1\*</sup> (1. Department of Clinical Research Management Office, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Major Obstetric Diseases, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Guangzhou 510150, China; 2. Health Economic Research Institute, School of Pharmacy, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To systematically evaluate the effectiveness and safety of safflower yellow for injection (SYI) in acute ischemic stroke (AIS). **METHODS** Computer searches were conducted on CNKI, Wanfang Database, VIP.com, Chinese Biomedical Literature Database, PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Library for randomized controlled trials (RCTs) of SYI combined with conventional Western medicine treatment as experimental group (EG) and conventional Western medicine treatment as control group (CG). The Cochrane risk of bias assessment tool was used to evaluate the methodological quality of included studies. Statistical analysis was performed using R4.3.1 software. **RESULTS** A total of 29 RCTs were included. Meta-analysis results showed that compared with the CG group, the total effective rate of the EG group was higher ( $P < 0.0001$ ), the patients' NIHSS, Barthel, IL-8, IL-6, plasma viscosity, and hematocrit indexes were improved ( $P < 0.05$ ); while in terms of NO and FIB indexes, there was no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). In terms of safety, the total incidence of adverse drug reactions in the EG group was lower than that in the CG group ( $P = 0.0018$ ). The results of sensitivity analysis and publication bias analysis showed that except for the fact that the incidence of adverse reactions reversed to a point had no statistically significant difference between the two groups ( $P = 0.1734$ ), the results obtained in the study were basically stable, and the possibility of publication bias was small. **CONCLUSION** Compared with conventional treatment, SYI combined with conventional treatment is generally more effective in terms of effectiveness and does not increase the risk of adverse reactions.

**KEY WORDS:** safflower yellow; acute ischemic stroke; efficacy; safety; Meta-analysis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是我国脑卒中常见类型,占比 69.6% ~ 70.8%,具有高发病率、高死亡率、高致残率及高复发率的特点<sup>[1-2]</sup>。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》指

出 AIS 的治疗方式分为一般处理和专科特异性治疗,其中静脉溶栓和血管内介入是早期干预的主要措施,但存在治疗时间窗短、禁忌证多、出血风险增加、治疗费用较高等限制因素<sup>[2]</sup>。

作者简介:陈政国,男,硕士研究生 研究方向:临床药学及循证医学 \* 通讯作者:宣建伟,男,博士,教授 研究方向:卫生技术评估及循证医学 Tel:(020)39943110;司徒冰,女,硕士,主任药师 研究方向:临床药学及循证医学 Tel:(020)81292090

中医认为 AIS 属于“中风”范畴,治疗应以益气活血化瘀、芳香开窍、清热解毒药物为主<sup>[3]</sup>。专家共识认为红花黄色素具有活血、化瘀、通经脉的作用,可用于治疗 AIS 患者<sup>[4]</sup>。尽管已有研究对红花黄色素治疗 AIS 进行系统评价<sup>[5-6]</sup>,但存在纳入研究数量有限、未限制患者入组时间及药物剂型、结局指标不够全面等局限性,故本研究制定了更加严格的纳排标准,并更新临床研究数据,采用 Meta 分析的方法评价注射用红花黄色素(safflower yellow for injection, SYI)治疗 AIS 的有效性和安全性,以期为临床用药提供更可靠的依据。本研究已在 INPLASY 平台注册,注册号为 INPLASY202390018。

## 1 研究方法

### 1.1 数据来源和检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library,检索时间为各数据库建库至 2023 年 6 月。使用医学主题词(MeSH)结合自由词的方式进行检索,包含中文关键词:“急性缺血性脑卒中”“缺血性脑卒中”“脑卒中”“中风”“急性脑梗死”“脑梗死”“脑梗塞”“脑栓塞”“脑血管疾病”“红花黄色素”等;英文检索关键词:“acute ischemic stroke”“ischemic stroke”“stroke”“acute cerebral infarction”“cerebral infarction”“brain infarction”“safflower yellow”“carthamin yellow”“safflor yellow”。

### 1.2 纳入标准

**1.2.1 研究对象** 本研究所纳入文献的病例均符合急性缺血性脑卒中诊断,发病后 2 周以内入组,对年龄、性别、种族和疾病严重程度没有限制。

**1.2.2 干预措施和对照措施** 对照组采用《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》<sup>[2]</sup>推荐的西医常规治疗方案(包括抗血小板、抗凝、溶栓、降纤、改善脑循环、降压、调血脂等),试验组在西医常规治疗基础上使用 SYI,治疗剂量和持续时间不受限制。如果联合干预被平等地提供给每个研究小组,则允许进行联合干预。

**1.2.3 结局指标** 主要结局指标是临床总有效率、神经功能缺损评分(NIHSS)、不良反应(ADR)。总有效率参考中国第 4 届脑血管病学术会议通过的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)进行评定<sup>[7]</sup>。次要结局指标包括测定日常

生活活动能力的 Barthel 指数<sup>[8]</sup>;血液流变学指标[包括纤维蛋白原(FIB)、血浆黏度(PV)、红细胞比积(HCT);血管内皮功能(血清一氧化氮(NO));血清炎症标志物[包括血清白细胞介素-6(IL-6)、血清白细胞介素-8(IL-8)]。

**1.2.4 研究设计类型** SYI 联合西医常规治疗 AIS 的随机对照试验(RCT)。语种限制为中文、英文,对是否使用盲法不作严格要求。

### 1.3 排除标准

符合下列条件之一的研究被排除:①重复发表文献;②文献资料不完整(如未提及试验组和对照组的治疗方案、缺乏上述可估量的结局指标等);③无法获取全文;④试验组中使用的其他中药的试验被排除在外。

### 1.4 数据提取

两名研究者按预先设定的标准进行文献筛选和数据提取,交叉核对,分歧情况可通过讨论或第三方裁决解决。文献管理采用 NoteExpress 软件(中国广州医科大学图书馆),查重后以阅读文献的标题和摘要的方法进行初筛,对潜在符合标准的文献进行全文复筛,以最终确定是否纳入。研究数据将在 Microsoft Excel 中整理,包括①研究的基本信息,如题目、第一作者、发表年份;②患者特征,如性别、年龄、样本量、诊断标准和病程;③干预和对照措施,包括药物剂量和疗程;④结局指标;⑤随访时间;⑥评估偏倚风险的因素。

### 1.5 文献质量评估

应用 Cochrane 偏倚风险评估工具来评估纳入 RCT 的方法学质量。评估项目如下:①随机序列生成;②分配隐藏;③对受试者和干预者施盲;④对结果评价者施盲;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告;⑦其他偏倚。上述 7 项评估内容需作出“高风险(high risk)”“低风险(low risk)”“不清楚(unclear risk)”的判断。由 2 名研究者独立评价文献的方法学质量,意见不一致时由第 3 名研究者判断。应用 R4.3.1 软件生成偏倚风险图进行质量评价。

### 1.6 统计分析

采用 R 4.3.1meta 软件包进行统计分析。基于量纲差异选择均值差(MD)或标准化均值差(SMD)及其 95% 置信区间(CI)作为连续型变量的效应指标,相对危险度(RR)及其 95% CI 作为二分类变量效应指标,若原始数据为有序变量,则将其转化为二分类变量进行处理。两种资料均以  $P < 0.05$  为有统计学差异。采用 Q 检验(Cochrane's Q)结合

$I^2$ 判断异质性大小,异质性检验的显著性水平为0.1,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 则表明研究间的异质性水平较低,采用固定效应模型;若 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时表明研究间的异质性水平较高,采用随机效应模型<sup>[9]</sup>,当异质性较大时,使用亚组分析探讨异质性来源。拟通过排除随机序列生成不明确或高风险的研究进行敏感性分析,以测试结果的稳健性。若某结局指标所纳入的研究数量大于10项,采用漏斗图法和 Egger's 检验发表偏倚(检验水准 $\alpha = 0.05$ ),若研究结果存在发表偏倚,采用剪补法验证其对结果的影响。

## 2 研究结果

### 2.1 文献检索结果

按照检索方案,共检索出1 017篇文献,查重后保留453篇,经阅读题目和摘要,排除个案报道、指南、Meta分析、综述及进展类、动物实验及其他不相关文献等共289篇。最后仔细阅读全文,排除重复发表文献、文献资料不完整、无法获取全文、试验组中使用其他中药的试验、疾病及干预等其他不符合纳入标准的文献,最终纳入文献29篇。文献筛选的流程见图1。

### 2.2 纳入文献基本特征

本研究共纳入29篇文献,包含1篇英文文献,28篇中文文献。研究最终纳入3 335例急性缺血性脑卒中患者,其中试验组1 722人,对照组1 613人,所有纳入分析的RCT研究的基本特征见表1。

### 2.3 文献质量评估

使用Cochrane手册推荐的偏倚风险评估工具对纳入的29篇研究进行文献质量评估,发现①2篇文献[29-30]按照治疗方式或就诊时间分组,被判定为高风险;14篇文献[3,18,21,23-25,27-28,32-37]按照随机数字表法、信封法或中央随机系统生成序列进行分组,被判定为低风险,其余13篇文献[10-17,19,20,22,26,31]仅报告随机分组,未说明具体方法,被判定为不清楚;②1项研究<sup>[18]</sup>报告了使用信封法进行分配隐藏,但并未具体描述是否按顺序编码、密封、不透光,被判定为不清楚;③3项研究<sup>[10,17,24]</sup>报告了盲法,1项<sup>[24]</sup>为单盲设计,考虑到患者采用量表的方式进行结局评估,若没有采用双盲设计会增加实施偏倚的风险,故判定为高风险;其余2项<sup>[10,17]</sup>未作具体说明,被判定为不清楚;④3项研究<sup>[10,12,24]</sup>描述了受试者失访或退出情况,其中2项<sup>[10,12]</sup>的组间缺失的

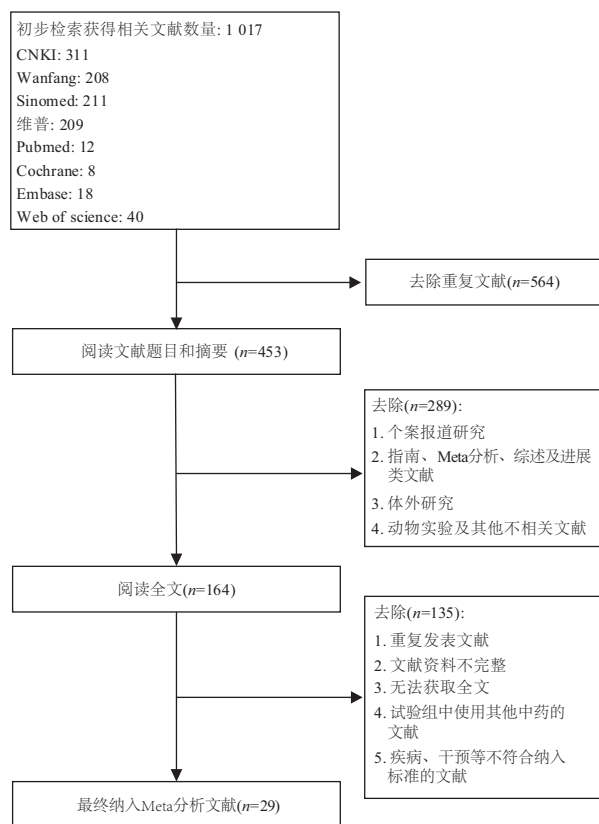


图1 有效性和安全性的Meta分析纳入文献的筛选流程图

人数和原因不平衡,被判定为高风险;⑤在选择性报告偏倚方面,所有研究均未进行临床注册,但本研究认为若已报告预先指定的主要结局指标,则判定为低风险;若结果中报告了文献中未预先指定的结局指标,则判定为高风险;⑥其他偏倚来源主要考虑两组基线资料均衡性,以及是否对干预方案、随访过程、数据收集方法和过程等进行清楚描述(图2~3)。

### 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 治疗总有效率** 7项研究<sup>[11-12,14-15,18,20,22]</sup>报道了总有效率,采用随机效应模型进行Meta分析( $P = 0.03, I^2 = 57\%$ ),发现试验组在改善病人临床神经功能缺损程度方面的治疗总有效率优于对照组[RR = 1.21, 95% CI(1.10, 1.32),  $P < 0.0001$ ],见图4。按干预方案进行亚组分析,联合干预定义为对照组治疗方案为常规治疗联合其他药物(如CT联合Edaravone)。①联合干预亚组<sup>[11,14,20]</sup>采用随机效应模型( $P = 0.03, I^2 = 70\%$ )显示试验组总有效率高于对照组[RR = 1.17, 95% CI(0.99, 1.37),  $P = 0.0614$ ]。②非联合干预亚组<sup>[12,15,18,22]</sup>采用固定效应模型( $P = 0.57, I^2 = 0\%$ ),显示试验组总有效率高于对照组[RR = 1.25, 95% CI(1.14, 1.36),  $P < 0.0001$ ],见表2。

表1 有效性和安全性的 Meta 分析纳入研究的基本特征

文献及年份	样本量		性别 (男/女)	年龄/岁		发病入组时间	干预措施		疗程/d	随访时间/d	结局指标
	T	C		T	C		T	C			
Li <sup>[10]</sup> 2008	77	26	NR	59.47 ± 10.92	58.84 ± 10.18	6 h ~ 14 d	CT + 曲克芦丁 + 红花黄色素 80 mg	CT + 曲克芦丁	14	14	③
Liu <sup>[11]</sup> 2008	72	50	79/43	64.2		72 h 内	CT + 低分子右旋糖酐 + 胞二磷胆碱 + 红花黄色素 100 mg	CT + 低分子右旋糖酐 + 胞二磷胆碱	14	14	①
Geng <sup>[12]</sup> 2010	35	35	38/32	65.76 ± 5.32	64.48 ± 4.74	72 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	①
Ma <sup>[13]</sup> 2011	60	60	74/46	63.5 ± 9.2	62.1 ± 8.8	72 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②
Huang <sup>[14]</sup> 2011	63	63	86/40	52.8	53.2	6 ~ 72 h	CT + 依达拉奉 + 红花黄色素 100 mg	CT + 依达拉奉	14	14	①
Wang <sup>[15]</sup> 2011	50	50	58/42	63.7	64.5	8 ~ 72 h	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	15	15	①
Shi <sup>[16]</sup> 2011	61	60	63/58	61 ± 11	62 ± 9	48 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②
Cai <sup>[17]</sup> 2013	30	30	33/27	63 ± 7	62 ± 7	24 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②
Tang <sup>[18]</sup> 2013	46	46	47/45	52.1 ± 9.5	51.6 ± 10.4	72 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	①
Yang <sup>[19]</sup> 2014	100	100	110/90	55.3 ± 12.6		72 h	CT + 依达拉奉 + 红花黄色素 100 mg	CT + 依达拉奉	14	14,90	②③④
Li <sup>[20]</sup> 2014	36	36	49/23	68.8	69.4	7 d	CT + 前列地尔 + 红花黄色素 150 mg	CT + 前列地尔	14	14	①⑧⑨⑩
Chen <sup>[21]</sup> 2014	56	56	55/57	55.5 ± 12.7	55.9 ± 11.9	72 h 内	CT + 依达拉奉 + 红花黄色素 100 mg	CT + 依达拉奉	14	14,90	②④
Li <sup>[22]</sup> 2015	100	100	129/71	62.7 ± 3.4	63.1 ± 4.2	72 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	①
Yang <sup>[23]</sup> 2015	60	60	68/52	58.3 ± 6.4	57.8 ± 6.2	48 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②④
Li <sup>[24]</sup> 2015	66	31	37/60	59.47 ± 10.92	58.84 ± 10.18	6 h ~ 14 d	CT + 红花黄色素 80 mg	CT	14	14	⑦⑧⑨⑩
Huang <sup>[25]</sup> 2016	128	128	150/106	59.30 ± 11.25	58.94 ± 11.25	72 h 内	CT + 依达拉奉 + 红花黄色素 150 mg	CT + 依达拉奉	14	14	②⑥
Deng <sup>[26]</sup> 2016	54	54	68/40	55.76 ± 7.13	54.82 ± 8.36	48 h 内	CT + 阿加曲班 + 红花黄色素 50 mg	CT + 阿加曲班	12	12	⑥⑦⑧⑩
Guo <sup>[27]</sup> 2016	40	40	51/29	61.4 ± 13.6	63.5 ± 15.2	48 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②④
Nan <sup>[28]</sup> 2016	80	80	92/68	64.7 ± 10.6	63.7 ± 10.2	6 h 内	CT + 尿激酶 + 红花黄色素 150 mg	CT + Urokinase	14	14	②⑤
Shi <sup>[29]</sup> 2016	30	30	34/26	63.63 ± 8.98	64.37 ± 7.10	14 d 内	CT + 红花黄色素 150 mg	CT	14	14	②③⑧⑨⑩
Ji <sup>[30]</sup> 2016	48	48	51/45	63.26 ± 5.47	63.32 ± 5.51	48 h 内	CT + 阿加曲班 + 红花黄色素 150 mg	CT + 阿加曲班	14	14	②③④⑤⑥⑨⑩
Liu <sup>[31]</sup> 2017	30	30	NR	NR	NR	3 d 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②
Li <sup>[32]</sup> 2017	63	63	69/57	63.05 ± 5.70	62.85 ± 6.10	6 ~ 48 h	CT + 尤瑞克林 + 红花黄色素 100 mg	CT + 尤瑞克林	14	14,42	②⑥⑦
Wang <sup>[3]</sup> 2018	54	54	59/49	59.4 ± 7.8	58.5 ± 6.9	48 h 内	CT + 阿加曲班 + 红花黄色素 100 mg	CT + 阿加曲班	14	14	③⑤⑥⑨⑩
Zhao <sup>[33]</sup> 2019	30	30	34/26	53.36 ± 4.25	53.08 ± 4.17	5 h 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②③④⑨
Du <sup>[34]</sup> 2019	90	90	92/88	62.5 ± 7.5	64.3 ± 10.2	2 d 内	CT + 红花黄色素 100 mg	CT	14	14	②
Song <sup>[35]</sup> 2021	68	68	73/63	64.70 ± 10.01		48 h 内	CT + 丁苯酞 + 红花黄色素 100 mg	CT + 丁苯酞	14	14	②③④
Mou <sup>[36]</sup> 2021	50	50	53/47	65.21 ± 5.43	66.57 ± 3.29	14 d 内	CT + 依达拉奉 + 红花黄色素 150 mg	CT + 依达拉奉	14	14	②④
Xia <sup>[37]</sup> 2022	45	45	47/43	65.01 ± 7.51	64.87 ± 7.42	48 h 内	CT + 丁苯酞 + 红花黄色素 150 mg	CT + 丁苯酞	14	14	②③④

注:NR - 未报告;CT - 常规治疗;T - 试验组;C - 对照组;① - 总有效率;② - NIHSS 评分;③ - 不良反应发生率;④ - Barthel 指数;⑤ - 血清 NO 水平;⑥ - 白细胞介素-8(IL-8);⑦ - 白细胞介素-6(IL-6);⑧ - 纤维蛋白原;⑨ - 血浆黏度;⑩ - 红细胞比积。

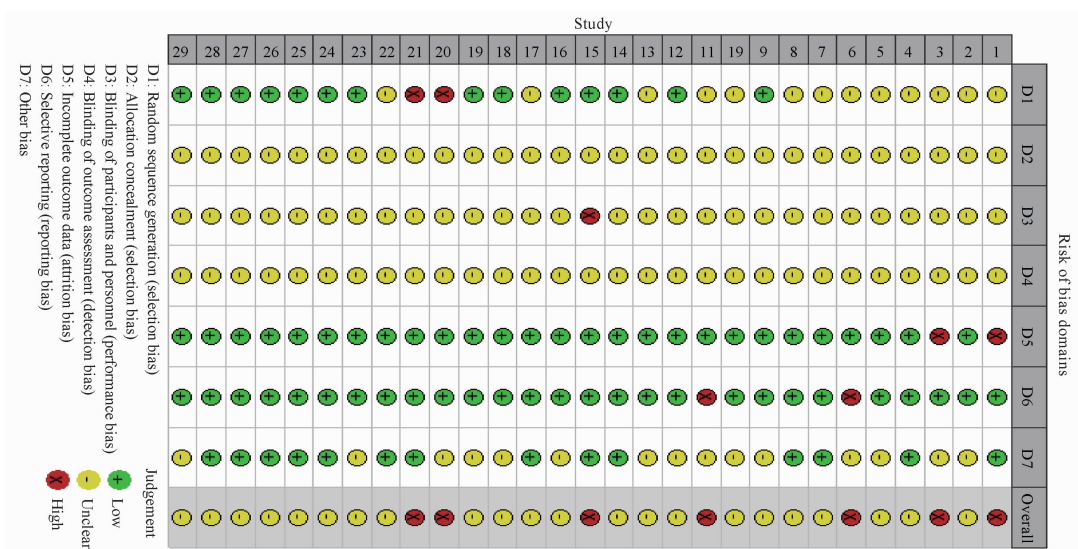


图2 纳入文献偏倚风险总图

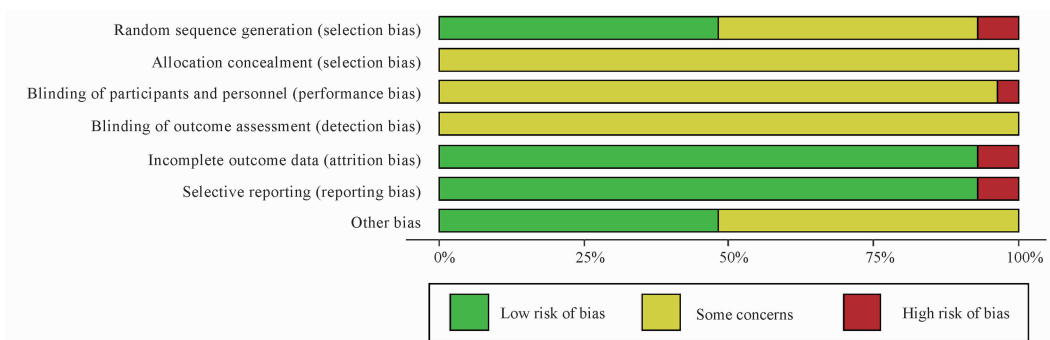


图3 纳入文献偏倚风险条形图

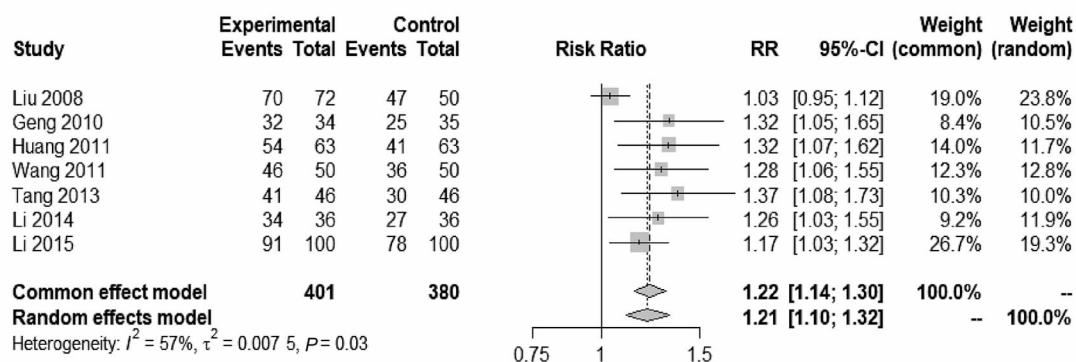


图4 试验组和对照组总有效率的 Meta 分析森林图

表2 试验组和对照组总有效率的亚组分析结果

分组依据	组别	纳入研究	异质性		效应模型	合并效应量	
			$I^2/\%$	$P$		RR(95% CI)	$P$
联合干预	联合干预	3	70	0.03	随机效应模型	1.17(0.99, 1.37)	0.0614
	非联合干预	4	0	0.57	固定效应模型	1.25(1.14, 1.36)	<0.0001

**2.4.2 NIHSS 评分** 18 项研究<sup>[13,16-17,19,21,23,25,27-28,30-38]</sup>报道了患者治疗前后的 NIHSS 评分,采用随机效应模型进行 Meta 分析( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 94\%$ ),发现试验组在降低 NIHSS 评分上效果优于对照组 [MD = -2.99, 95% CI (-4.00, -1.99),  $P < 0.0001$ ], 见图 5。根据《中国脑梗死中西医结合诊治指南 2017》<sup>[39]</sup>,以入院 NIHSS 评分进行病情程度划分并进行亚组分析,NIHSS 评分范围为 0~42 分,分数越高,神经受损越严重,分级如下:0 分:正常;1~4 分:轻度;5~15 分:中度;16~20 分:中-重度;21~42 分:重度。① 中度病情亚组<sup>[16-17,19,21,30-31,33,35-36,38]</sup>采用随机效应模型( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 86\%$ ),显示试验组在降低 NIHSS 评分上效果优于对照组 [MD = -1.87, 95% CI (-2.50, -1.24),  $P < 0.0001$ ]; ② 中度-重度病情亚组<sup>[23,27,32,34,37]</sup>采用随机效应模型( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 97\%$ ),显示试验组在降低 NIHSS 评分上效果优于对照组 [MD = -4.58, 95% CI

(-7.45, -1.70),  $P = 0.0018$ ]; ③ 重度病情亚组<sup>[13,25,28]</sup>采用固定效应模型( $P = 0.22$ ,  $I^2 = 34\%$ ),显示试验组在降低 NIHSS 评分上效果优于对照组 [MD = -4.62, 95% CI (-5.24, -4.01),  $P < 0.0001$ ], 见表 3。

**2.4.3 Barthel 指数** 9 项研究<sup>[19,21,23,27,30,33,35-37]</sup>报道了患者治疗前后的 Barthel 评分,各研究间存在异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 84\%$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析,发现试验组在改善 Barthel 评分上效果优于对照组,差异具有统计学意义 [MD = 9.29, 95% CI (5.62, 12.95),  $P < 0.0001$ ], 见图 6。

**2.4.4 血管内皮功能** 3 项研究<sup>[3,28,30]</sup>报道了患者治疗前后的血清 NO 水平,各研究间存在异质性( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 96\%$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组与对照组在提高血清 NO 水平效果上差异无统计学意义 [MD = 3.12, 95% CI (-4.89, 11.12),  $P = 0.4453$ ], 见图 7。

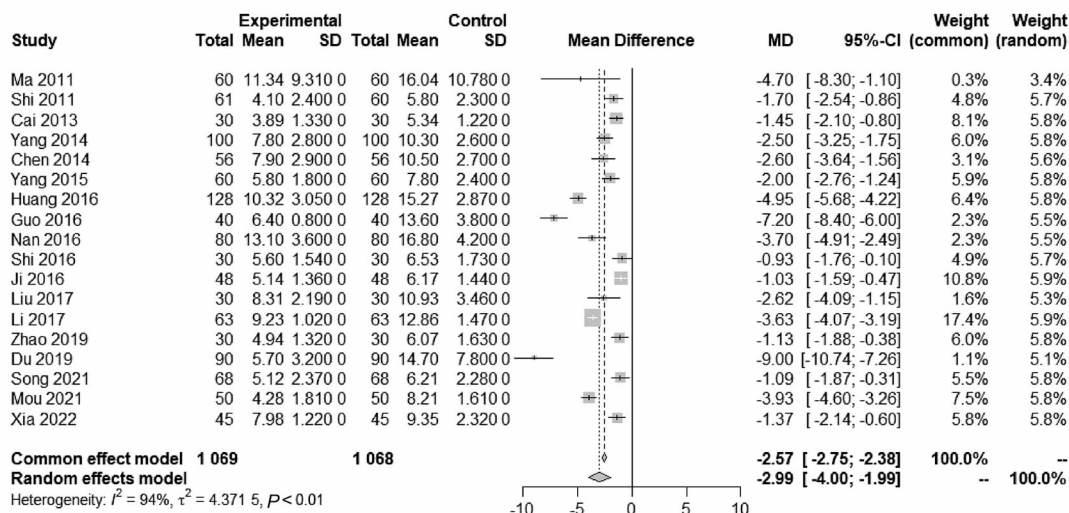


图5 试验组和对照组神经功能缺损评分(NIHSS)评分的 Meta 分析森林图

表3 试验组和对照组 NIHSS 评分的亚组分析结果

分组依据	组别	纳入研究	异质性		效应模型	合并效应量	
			$I^2/\%$	$P$		MD(95% CI)	$P$
病情	中度	10	86	$< 0.01$	随机效应模型	-1.87(-2.50, -1.24)	$< 0.000 1$
	中度-重度	5	97	$< 0.01$	随机效应模型	-4.58(-7.45, -1.70)	0.001 8
	重度	3	34	0.22	固定效应模型	-4.62(-5.24, -4.01)	$< 0.000 1$

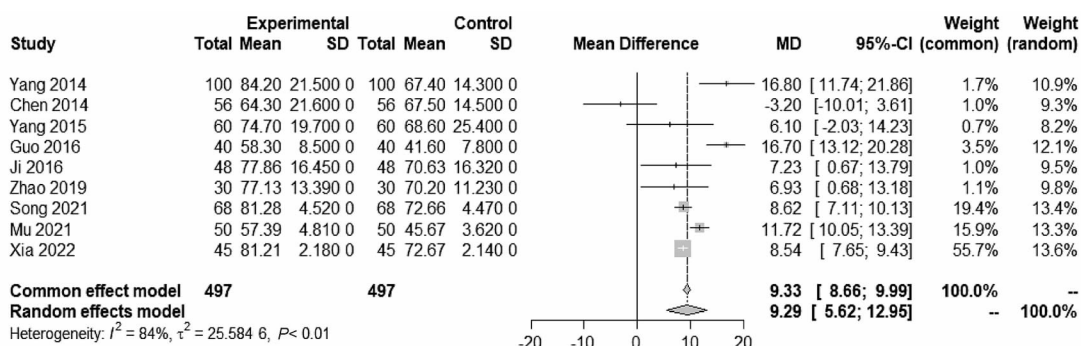


图6 试验组和对照组 Barthel 评分的 Meta 分析森林图

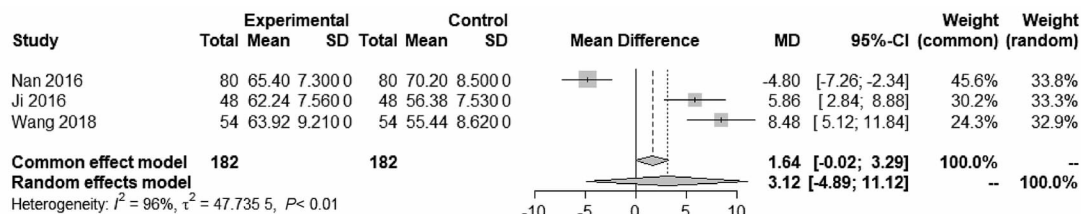
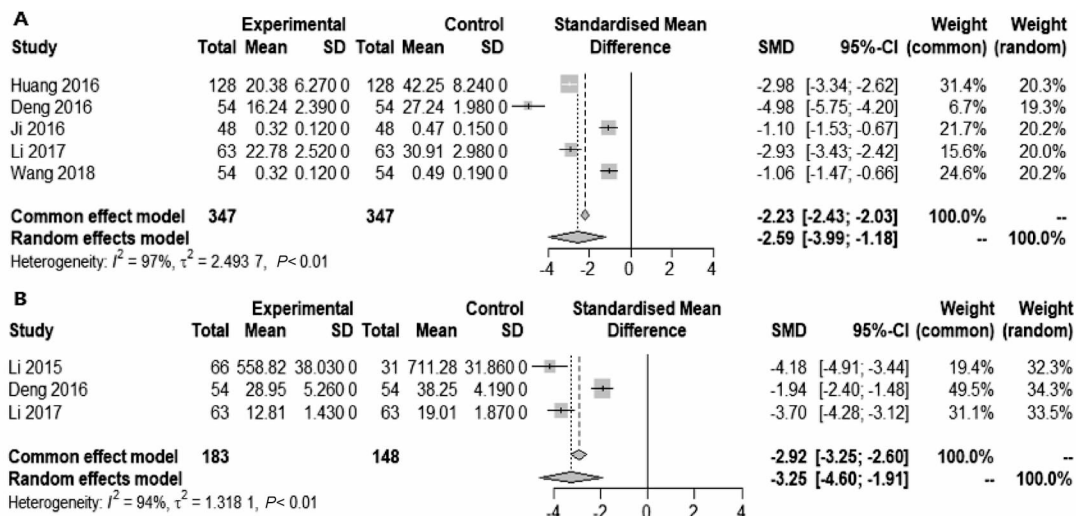


图7 试验组和对照组血清一氧化氮(NO)水平的 Meta 分析森林图

2.4.5 血清炎症标志物 5 项研究<sup>[3,25-26,30,32]</sup>报道了患者治疗前后的血清 IL-8 水平,采用随机效应模型进行 Meta 分析( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 97%$ ),发现试验组在降低血清 IL-8 水平效果上优于对照组 [SMD = -2.59, 95% CI(-3.99, -1.18),  $P = 0.000 3$ ],

见图 8A。3 项研究<sup>[24,26,32]</sup>报道了患者治疗前后的血清 IL-6 水平,采用随机效应模型进行 Meta 分析( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 94%$ ),发现试验组在降低血清 IL-6 水平效果上优于对照组 [SMD = -3.25, 95% CI(-4.60, -1.91),  $P < 0.000 1$ ],见图 8B。



A - 血清 IL-8 水平的 Meta 分析; B - 血清 IL-6 水平的 Meta 分析。

图 8 试验组和对照组血清验证标志物的 Meta 分析森林图

**2.4.6 血液流变学** ①4 项研究<sup>[20,24,26,29]</sup>报道了患者治疗前后的 FIB 水平,采用随机效应模型进行 Meta 分析( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 95\%$ ),发现试验组与对照组在降低血清 FIB 水平效果上差异无统计学意义 [ $SMD = -1.27$ , 95% CI (-2.69, 0.15),  $P = 0.0793$ ],见图 9A;②6 项研究<sup>[3,20,24,30,33,38]</sup>报道了患者治疗前后的血浆黏度水平,采用随机效应模型进行 Meta 分析( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 81\%$ ),发现试验组在降低血浆黏度水平效果上优于对照组 [ $SMD = -1.80$ , 95% CI (-2.30, -1.31),  $P < 0.0001$ ],见图 9B;③6 项研究<sup>[3,20,24,26,29,30]</sup>报道了患者治疗前后的红细胞比积水平,采用随机效应模型进行 Meta 分析( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 99\%$ ),显示试验组在降低红细胞比积水平效果上优于对照组 [ $MD = -0.06$ , 95% CI (-0.10, -0.01),  $P = 0.0102$ ],见图 9C。由于各项血液流变学指标的研究间存在异质性( $P$  均  $< 0.1$ ,  $I^2$  均  $> 50\%$ ),采用亚组分析探讨异质性来源,结果见表 4。

**2.4.7 安全性指标** 13 项研究<sup>[3,10,15,18-20,25,29-30,32,33,35,37]</sup>报道了安全性结果,其中 5 项<sup>[15,18,20,25,32]</sup>结果显示两组患者均未出现明显不良反应,故最终共计纳入共 8 项研究<sup>[3,10,19,29-30,33,35,37]</sup>,具体不良反应发生类型见表 5。各研究间无明显异质性( $P = 0.79$ ,  $I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组在不良反应发生率上低于对照组,差异具有统计学意义 [ $RR = 0.47$ , 95% CI (0.29, 0.75),  $P = 0.0018$ ],见图 10。

## 2.5 发表偏倚分析

以 NIHSS 评分为指标绘制漏斗图,结果显

示,各研究散点在图中分布的对称性欠佳,见图 11,考虑到导致漏斗图不对称的因素较多,可能是发表偏倚以外的原因<sup>[40]</sup>,故应用 Egger 法进一步检验,结果显示,纳入研究无明显的发表偏倚( $P = 0.3280$ ),提示存在发表偏倚的可能性较小。

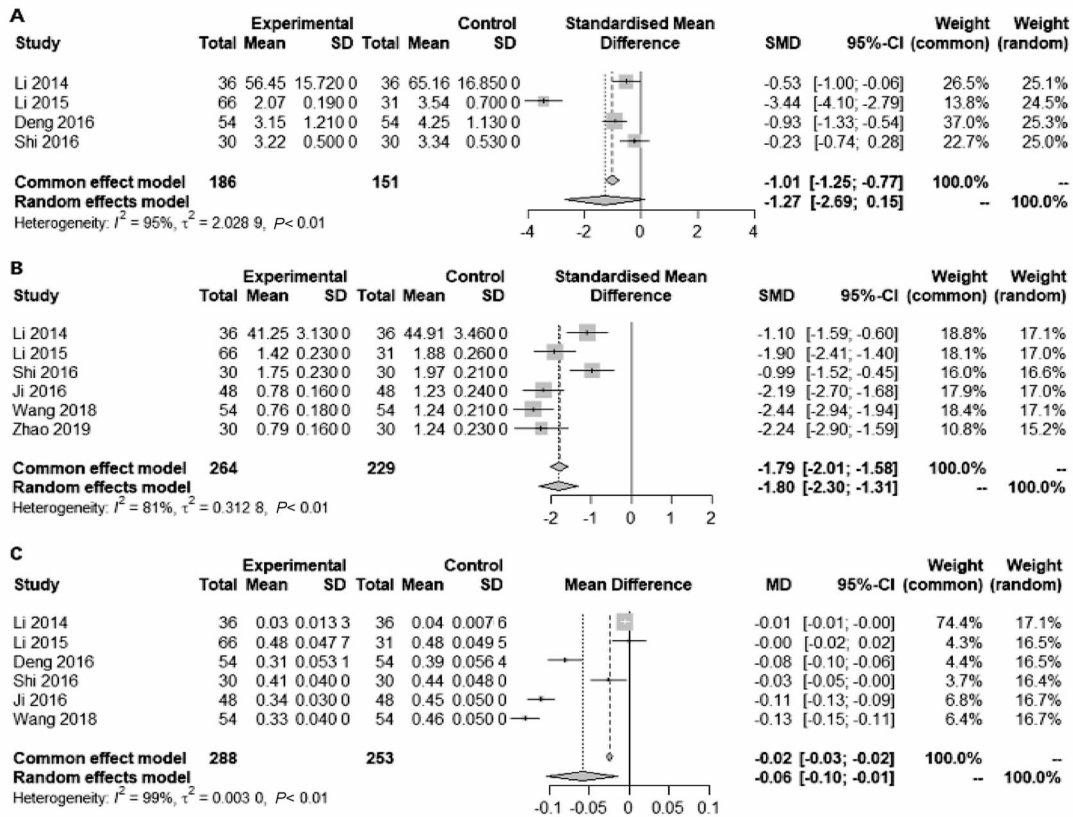
## 2.6 敏感性分析

通过排除随机序列生成不明确或高风险的研究来测试结果的稳健性,敏感性分析结果显示,在不良反应发生率上的评价结果翻转为两组差异无统计学意义 [ $RR = 0.54$ , 95% CI (0.22, 1.31),  $P = 0.1734$ ],NIHSS、Barthel 指数、IL-8、血浆黏度的分析结果较为稳健,其余指标的研究数量小于 3 项,未进行敏感性分析,见表 6。

## 3 讨论

既往多项临床试验已证明 SYI 治疗 AIS 的有效性和安全性,《红花黄色素临床应用中国专家共识 2017》亦推荐 SYI 用于急性缺血性脑卒中,但目前仍属于超说明书用药范畴<sup>[4]</sup>。相关研究表明,红花黄色素能改善脑血液循环、促进脑细胞代谢,保护血管内皮细胞,减轻损伤等,应用于 AIS 的理论依据充足<sup>[41-42]</sup>。本研究利用 Meta 分析的方法,对近年来注射用红花黄色素治疗急性缺血性脑卒中的 RCT 进行综合分析,以期临床合理用药及扩大药品适应症提供证据支持。

结果显示,与对照组相比,试验组在提高急性缺血性脑卒中患者总有效率、Barthel 评分,降低 NIHSS 评分上效果更优,且并未增加不良反应风险,



A - 患者治疗前后的纤维蛋白原水平的 Meta 分析; B - 患者治疗前后的血浆粘度水平的 Meta 分析; C - 患者治疗前后的红细胞比积水平的 Meta 分析。

图 9 试验组和对照组血液流变学指标的 Meta 分析森林图

表 4 血液流变学指标的亚组分析结果

结局指标	分组依据	组别	纳入研究	异质性		效应模型	合并效应量	
				$I^2/\%$	$P$		MD/SMD(95% CI)	$P$
FIB	联合干预	联合干预	2	40	0.20	固定效应模型	-0.76 (-1.07, -0.46)	<0.000 1
		非联合干预	2	98	<0.01	随机效应模型	-1.83 (-4.98, 1.32)	0.254 8
PV	SYI 剂量	SYI 剂量 ≤ 100 mg	3	9	0.33	固定效应模型	-2.19 (-2.50, -1.88)	<0.000 1
		SYI 剂量 > 100 mg	3	84	<0.01	随机效应模型	-1.43 (-2.18, -0.67)	0.000 2
HCT	发病入组时间	发病入组 48 h 内	3	85	<0.01	随机效应模型	-0.11 (-0.14, -0.08)	<0.000 1
		发病入组大于 48 h	3	41	0.18	固定效应模型	-0.006 1 (-0.010 8, -0.001 3)	0.012 4

注: FIB - 纤维蛋白原; PV - 血浆黏度; HCT - 红细胞比积。

表 5 试验组和对照组不良反应发生情况

纳入研究	试验组			对照组		
	例数	事件数	不良反应类型	例数	事件数	不良反应类型
Li <sup>[24]</sup>	77	1	轻度谷丙转氨酶升高(1例)	26	1	中度皮疹(1例)
Yang <sup>[19]</sup>	100	10	脑出血(2例)、尿中红细胞(4例)、血常规异常(2例)、肝损伤(2例)	100	28	脑出血(4例)、尿中红细胞(8例)、血常规异常(12例)、肝损伤(4例)
Shi <sup>[29]</sup>	30	1	轻度头晕(1例)	30	0	/
Ji <sup>[30]</sup>	48	3	牙龈出血(1例)、腹泻(2例)	48	4	牙龈出血(2例)、恶心(2例)
Wang <sup>[3]</sup>	54	2	牙龈出血(2例)	54	5	头痛(2例)、恶心(1例)、牙龈出血(2例)
Zhao <sup>[33]</sup>	30	2	恶心呕吐(1例)、皮下出血(1例)	30	5	恶心呕吐(2例)、腹泻(1例)、皮下出血(1例)、感染(1例)
Song <sup>[35]</sup>	68	2	皮肤瘙痒(1例)、恶心呕吐(1例)	68	1	恶心呕吐(1例)
Xia <sup>[37]</sup>	45	1	恶心(1例)	45	2	腹部不适(2例)

这进一步证实了 SYI 对缺血性脑卒中患者神经功能和日常生活能力的显著改善作用。既往已有 Meta

分析对红花黄色素联合常规治疗相较于常规治疗的疗效及安全性进行报道。Wang 等<sup>[43]</sup> 纳入 6 项 RCT

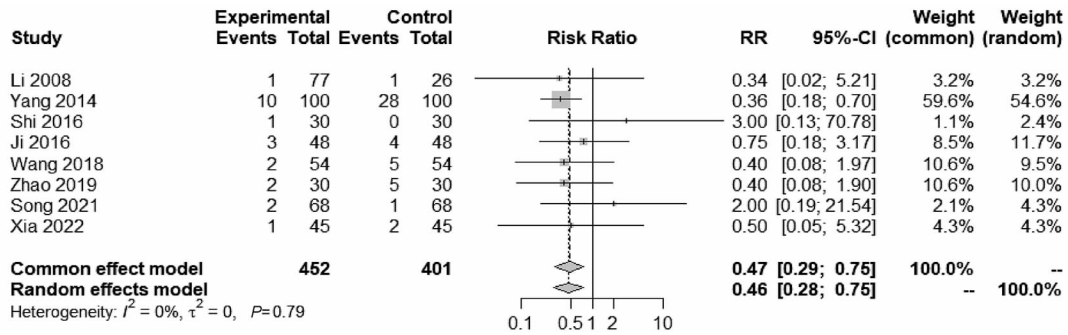


图 10 试验组和对照组不良反应的 Meta 分析森林图

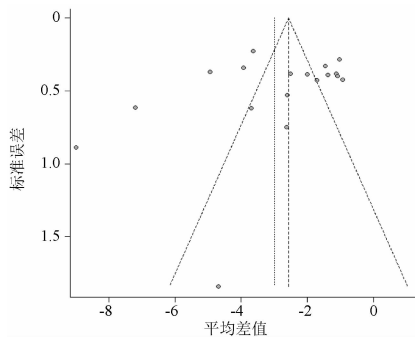


图 11 试验组和对照组 NIHSS 评分漏斗图

研究进行 Meta 分析,发现红花黄色素用于 AIS 可以提高常规治疗的总有效率 [OR = 3.05, 95% CI (1.96, 4.76)],降低神经功能缺损评分 [WMD = -4.05, 95% CI (-5.65, -2.44)],Nan 等<sup>[6]</sup>纳入 7 项研究进行评估,结果也显示红花黄色素组的总有效率更好 [OR = 3.11, 95% CI (2.06, 4.68)],且上述研究均显示红花黄色素安全性良好。此外,本研究还发现佐治 SYI 改善实验室指标(IL-8、IL-6、PV、HCT)的效果更好,基础药理学

表 6 研究结果的敏感性分析

指标名称	研究数量	样本量		$I^2\%$	RR/MD/SMD	95% CI	P
		试验组	对照组				
NIHSS	11	710	710	95.00	-3.63	(-5.09, -2.18)	<0.0001
Barthel 指数	7	349	349	91.00	8.09	(3.51, 12.68)	0.0005
IL-8	3	245	245	96.00	-2.32	(-3.56, -1.08)	0.0002
PV 指数	3	150	115	9.00	-2.19	(-2.50, -1.88)	<0.0001
指数	4	197	197	0.00	0.54	(0.22, 1.31)	0.1734

研究表明,红花黄色素能显著抑制  $p^{65}$  核转位以及 I $\kappa$ B- $\alpha$  的磷酸化,进而抑制脑组织炎症因子转录水平表达<sup>[44]</sup>。动物实验研究也显示,SYI 可以扩张血管、降低血液黏度、抑制血小板聚集和血栓形成,从而减小脑梗死面积并减轻脑缺血再灌注损害<sup>[45]</sup>。与既往 Meta 分析相比,本研究结果与其存在相似性;另外,本研究对患者入组时间及药物剂型进行了严格限制,全面评估了更多 RCT 临床结果,包含了更大的样本 ( $n = 3335$ ) 及更广泛的结局指标(如 Barthel 评分及实验室检查指标),并通过亚组分析探讨了异质性来源及不同因素对结局指标的影响,结果更具有说服力。

本 Meta 分析中存在一定的异质性,这可能归因于多个因素,包括受试者的特征、干预措施、对照组治疗方案及疾病严重程度差异等。具体而言,本研究选择仅招募发病后 2 周内的患者作为纳入标准,

然而不同研究中患者的发病入组时间仍存在差异,此因素可能对结果产生潜在影响。相关研究表明急性缺血性脑卒中患者的治疗时间对预后结果至关重要,因此需谨慎考虑这一因素,以减少异质性的影响<sup>[2]</sup>。其次,在干预措施方面,本研究发现部分研究采用了联合干预方案,这可能导致不同干预措施之间产生协同作用,从而影响最终的疗效评估;同时,红花黄色素剂量及疗程的差异也可能对结局指标产生影响。此外,纳入研究中使用的对照组治疗方案也存在一定差异,且多数研究描述两组共同接受的治疗方法时存在模糊不清的问题,并未具体报告使用的药物名称、给药方式和用药剂量等信息,但由于信息披露不足,无法对不同“常规治疗方案”进行亚组分析。

综上所述,现有证据表明,与常规治疗相比,红花黄色素佐治 AIS 在提高患者治疗总有效率、改善

Barthel 评分和实验室指标(IL-8、IL-6、PV、HCT)水平上效果更好,且并未增加不良反应发生风险。此外,本研究尚存在一定的局限性,如纳入的研究仅针对中国人群、纳入 RCT 的质量欠佳、未评估患者远期结局、存在一定程度异质性等。因此,本研究结论有待更多大样本、多中心、高质量的 RCT 进一步验证。

## REFERENCES

- [ 1 ] LIU F M, XIE Y M, WANG Z F, *et al.* Comprehensive clinical evaluation of Ginkgolide injection in the treatment of cerebral infarction[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2022, 47(6): 1493-1500.
- [ 2 ] Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurology Cerebrovascular Disease Group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol* (中华神经科杂志), 2018, 51(9): 666-682.
- [ 3 ] WANG Y, ZHAO S S, ZHENG Y M, *et al.* Efficacy of safflower yellow combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on serum IL-8, ET-1, NO levels and blood rheology[J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*(中西医结合心脑血管病杂志), 2018, 16(1): 86-89.
- [ 4 ] CHEN K J, FU C G, CONG W H, *et al.* Chinese expert consensus on the clinical application of safflower yellow[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2017, 37(10): 1167-1173.
- [ 5 ] LI Y Y, LIU S S, SUN X D, *et al.* Meta-analysis of safflower yellow injection for the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Chin Pat Med*(中成药), 2019, 41(6): 1472-1475.
- [ 6 ] SIYUAN F, NAN L, GUANGLIANG S, *et al.* Safflower yellow for acute ischemic stroke: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(2):354-361.
- [ 7 ] Clinical neurological deficit scoring standard for stroke patients (1995)[J]. *Chin J Neurol*(中华神经科杂志), 1996(6): 62-64.
- [ 8 ] WU W, NI B Y, SHI J J. Reliability and validity of the extended Barthel index in stroke patients[J]. *Chin J Rehabil Theory Pract* (中国康复理论与实践), 2021, 27(3): 261-268.
- [ 9 ] BORENSTEIN M, HEDGES L V, HIGGINS J P, *et al.* A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis[J]. *Res Synth Methods*, 2010, 1(2): 97-111.
- [ 10 ] LI L J, SHANG D S DU H M, *et al.* Clinical study of safflower yellow pigment injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *J Beijing Univ Chin Med Clin Ed*(北京中医药大学学报 中医临床版), 2008(1): 1-4.
- [ 11 ] LIU Y L, YANG Y P. Observation on the efficacy of Letan injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Chin J Pract Neurol Dis*(中国实用神经疾病杂志), 2008(10): 68-69.
- [ 12 ] GENG C, ZHAO L J, SHI C Y. Effect of safflower yellow on plasma endothelin in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin J Emerg Med* (中国中医急症), 2010, 19(10): 1668-1758.
- [ 13 ] MA Z L, WU B X, CHENG D M, *et al.* Clinical observation of safflower yellow in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Chin J Pract Neurol Dis*(中国实用神经疾病杂志), 2011, 14(24): 30-31.
- [ 14 ] HUANG X Y. Clinical observation of safflower yellow combined with Edaravone in the treatment of cerebral infarction[J]. *Mod Med Health*(现代医药卫生), 2011, 27(21): 3294-3295.
- [ 15 ] WANG Z Y. Clinical observation of safflower yellow in the treatment of 50 cases of acute cerebral infarction[J]. *J Clin Res Tradit Chin Med*(中医临床研究), 2011, 3(5): 23-24.
- [ 16 ] SHI D H, ZHANG H T, ZHAO M Y, *et al.* Clinical study on the effect of safflower yellow on serum SOD, MDA and CAT in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin Pract Med J*(中国实用医刊), 2011, 38(8): 48-50.
- [ 17 ] CAI X, LIU J H, JIA A Q, *et al.* Analysis of the effect of safflower yellow on serum ET-1 and TXB<sub>2</sub> concentrations in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*(中西医结合心脑血管病杂志), 2013, 11(11): 1337-1338.
- [ 18 ] TANG J P, JIANG P, YANG X Y. Efficacy and safety of safflower yellow in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Mod Med Health*(现代医药卫生), 2013, 29(16): 2524-2525.
- [ 19 ] YANG H. Clinical observation of safflower yellow combined with Edaravone in the treatment of cerebral infarction[J]. *Chin J Pharm Sci*(中国医药科学), 2014, 4(11): 17-19.
- [ 20 ] LI Q S, YAN W G. Observation on the efficacy of alprostadi combined with safflower yellow in the treatment of cerebral infarction[J]. *Chin J Hemorheol* (中国血液流变学杂志), 2014(4): 499-500, 534.
- [ 21 ] CHEN J S, XU Z L, ZHANG P. Observation on the clinical effect of safflower yellow combined with Edaravone in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Today's Health* (今日健康), 2014, 13(6): 116.
- [ 22 ] LI X, ZHENG W W, GAO Y B. Effect of safflower yellow on NT-proBNP and TXB<sub>2</sub> in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*(中西医结合心脑血管病杂志), 2015, 13(16): 1900-1902.
- [ 23 ] YANG R. Comparative observation on the efficacy of safflower yellow and Xueshuantong injection in the treatment of acute cerebral infarction[D]. Shijiazhuang:Hebei Medical University, 2015.
- [ 24 ] LI L, LI Y, QIAO B, *et al.* The value of Safflower Yellow Injection for the treatment of acute cerebral infarction: a randomized controlled trial[J]. 2015, DOI:10.1155/2015/478793.
- [ 25 ] HUANG Z W. Analysis of the effect of safflower yellow combined with edaravone in the treatment of 128 cases of acute cerebral infarction[J]. *Clin Med Res Pract* (临床医学研究与实践), 2016, 1(27): 6-7.
- [ 26 ] DENG S J, LIU X Y, ZHANG L. Effect of safflower yellow combined with argatroban on blood rheology and inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction[J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*(浙江中西医结合杂志), 2016, 26(10): 915-918.
- [ 27 ] GUO H M, LI Z Y, SUN L J, *et al.* Observation on the clinical effect of safflower yellow injection in the treatment of patients with acute cerebral infarction[J]. *J Guangxi Med Univ*(广西医科大学学报), 2016, 33(5): 886-888.
- [ 28 ] NAN M Q, DAI J, HUANG G Q, *et al.* Effects of safflower yellow combined with urokinase on serum MMP-9, S-100B protein and NO in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Exp Med*(临床和实验医学杂志), 2016, 15(19): 1878-1880.
- [ 29 ] SHI Q. Observation on the efficacy of safflower yellow in patients

- with acute cerebral infarction and blood stasis syndrome and its effect on blood rheology[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2016.
- [30] JI Z, FAN X B. Clinical study of safflower yellow combined with argatroban for injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Mod Drugs Clin* (现代药物与临床), 2016, 31(2): 158-162.
- [31] LIU Q, HUANG D H, HUANG J H, *et al.* Clinical study on safflower yellow pigment improving cerebral perfusion in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2017, 26(23): 2822-2825.
- [32] LI H X. Efficacy of safflower yellow pigment combined with urinary kallidinol in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on neurological function[J]. *Chin J Pract Neurol Dis* (中国实用神经疾病杂志), 2017, 20(9): 106-108.
- [33] ZHAO C. Clinical effect of safflower yellow pigment injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *China Mod Med* (中国当代医药), 2019, 26(31): 49-52.
- [34] DU X Q, DENG J W. Effect of safflower yellow pigment on oxidative stress and neurological function in patients with acute cerebral infarction[J]. *Contemp Med*(当代医学) 2019, 25(3): 28-30.
- [35] SONG Q, SUN X Q. Observation on the effect of safflower yellow pigment injection combined with butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Shandong Med* (山东医药), 2021, 61(13): 72-75.
- [36] MOU H Z, WANG K C. Clinical study of safflower yellow pigment injection combined with Edaravone in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Health Friend*(健康之友), 2021(16): 5-6.
- [37] XIA Q J, YANG X P. Effect of safflower yellow pigment injection combined with butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of patients with acute cerebral infarction[J]. *Med J Chin People's Health*(中国民康医学), 2022, 34(13): 70-72.
- [38] SHI Q, FAN T, YANG J B. Meta-analysis of the effect of safflower yellow pigment on blood rheology in patients with acute cerebral infarction[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2016, 50(9): 18-22.
- [39] GAO C Y, WU C H, ZHAO J G, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral infarction in China (2017)[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志)2018, 38(2): 136-144.
- [40] HIGGINS J P T, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[M]. UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- [41] LIU H H, LI R Q, GAO J, *et al.* Research progress on the neuroprotective effect and mechanism of hydroxysafflor yellow A on ischemic stroke[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2022, 57(10): 773-778.
- [42] NIU F X, LIU Y, LIU Y N, *et al.* Pharmacological effects and research progress of hydroxysafflor yellow A[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2021, 56(17): 1372-1377.
- [43] WANG X F, CHEN Y D, FU X J, *et al.* Systematic evaluation and cost-effectiveness analysis of safflower yellow in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Chin J Drug Eval* (中国药物评价), 2014, 31(4): 249-253.
- [44] CHEN T T, DU Y J, LIU X L, *et al.* Inhibitory effect of hydroxysafflor yellow A on factors related to cortical inflammatory signal transduction pathways in rats with cerebral ischemia[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2008, 43(6): 570-575.
- [45] ZHAI X H, LI Y W, WANG M M, *et al.* Effects of safflor yellow A combined with  $\beta$ -boswellic acid on whole blood viscosity and coagulation function in rats with blood stasis syndrome[J]. *Exp Anim Sci*(实验动物科学), 2016, 33(2): 46-49.

(收稿日期:2023-09-28)