

尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血疗效的系统评价

张哲英,唐勇,甄玲玲,安宏,马莉[△]

(兰州大学第二医院急救中心危重病科,兰州 730030)

摘要:目的 系统评价尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血(tSAH)的有效性。方法 检索 PubMed、Cochrane Library、中国期刊网全文数据库(CNKI)、维普(VIP)及万方数据库,检索时间从建库至 2013 年 3 月,收集尼莫地平治疗 tSAH 的随机对照试验(RCT)。由 2 名研究者严格按照纳入、排除标准筛选文献,提取资料,评价质量并用 RevMan5.1 软件对数据进行 Meta 分析。结果 最终纳入 12 个研究,合计 1 184 例 tSAH 患者。Meta 分析结果显示:尼莫地平在以下方面优于常规治疗,且差异有统计学意义($P < 0.05$):病死率($OR = 0.47, 95\%CI: 0.32 \sim 0.69$),不良预后发生率($OR = 0.44, 95\%CI: 0.32 \sim 0.59$),脑血管痉挛发生率($OR = 0.46, 95\%CI: 0.28 \sim 0.78$),脑梗死发生率($OR = 0.33, 95\%CI: 0.21 \sim 0.52$),脑积水发生率($OR = 0.36, 95\%CI: 0.19 \sim 0.67$);而再出血发生率差异无统计学意义($OR = 0.68, 95\%CI: 0.20 \sim 2.32, P > 0.05$)。结论 尼莫地平可以降低 tSAH 患者的病死率、不良预后发生率,减少并发症的发生,对患者再出血率和颅内压的变化无明显影响。

关键词:蛛网膜下腔出血,创伤性;Meta 分析;随机对照试验;尼莫地平

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)18-2291-03

Systematic review on effect of nimodipine for treating traumatic subarachnoid hemorrhage

Zhang Zheyi, Tang Yong, Zhen Lingling, An Hong, Ma Li[△]

(Department of Emergency Intensive Care Unit, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effects of nimodipine in the treatment of traumatic subarachnoid hemorrhage(tSAH). Methods All Randomized controlled trials(RCT) about nimodipine for the treatment of tSAH were retrieved from the database of PubMed, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang database from their establishment to March 2013. Two reviewers independently screened the studies, extracted the data and assessed the quality according to the inclusion and exclusion criteria. The meta-analysis was conducted with RevMan 5.1 software. Results A total of 12 RCTs involving 1 184 tSAH patients were included. The results of meta-analysis showed that compared with the routine therapies, nimodipine was superior in the following aspects with statistically differences($P < 0.05$): the case fatality rate($OR = 0.47, 95\%CI: 0.32 - 0.69$), the occurrence rate of adverse prognostic($OR = 0.44, 95\%CI: 0.32 - 0.59$), the rate of cerebral vasospasm($OR = 0.46, 95\%CI: 0.28 - 0.78$), the occurrence rate of cerebral infarction($OR = 0.33, 95\%CI: 0.21 - 0.52$) and the hydrocephalus occurrence rate($OR = 0.36, 95\%CI: 0.19 - 0.67$). However, the rebleeding occurrence rate had no statistically significant difference between the two groups($OR = 0.68, 95\%CI: 0.20 - 2.32, P > 0.05$). Conclusion Nimodipine can reduce the fatality rate and the occurrence rate of adverse prognosis, and decrease the occurrence of complications but without obvious influence on the rebleeding rate and the intracranial pressure in the tSAH patients.

Key words: subarachnoid hemorrhage, traumatic; Meta-analysis; randomized controlled trial; nimodipine

外伤性蛛网膜下腔出血(tSAH)主要是由于颅内桥静脉及脑表层血管断裂所致,在重度颅脑损伤中的发生率为 33%~40%^[1],是颅脑创伤后继发脑血管痉挛、脑梗死、脑积水的主要因素。蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛引起严重的局部脑组织缺血或迟发性脑损害是致死和重残的重要原因,因此 tSAH 的病残率和病死率极高。有 Meta 分析显示,钙离子拮抗剂尼莫地平能够有效防治自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛(CVS),降低病死率且无增加再出血的危险^[2]。Harders 等^[3]研究表明,tSAH 与自发性蛛网膜下腔出血的病理过程相似。本研究对国内、外所有有关尼莫地平治疗 tSAH 的随机对照试验(RCT)结果进行系统评价,旨在探讨尼莫地平治疗 tSAH 的有效性及其对患者的预后情况,以期为临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)文献选择病例均经头颅 CT 检查证实为 tSAH;(2)对照组给予常规治疗,实验组在常规治疗基础上给予尼莫地平;(3)以比较药物疗效与患者预后为主要

目的的临床 RCT。排除标准:(1)采用其他评价目的;(2)未设置对照组的临床实验;(3)有复合伤、严重脏器疾患及服用钙离子拮抗剂史;(4)无法获取全文和重复发表的文献。

1.2 研究类型及干预措施 临床 RCT,语种限定为中、英文。实验组在常规治疗基础上给予尼莫地平治疗,给药剂量和途径不限;对照组给予 tSAH 基础治疗方案。

1.3 结局指标 (1)主要结局指标:病死率、不良预后(重残、植物状态、死亡)发生率、CVS 发生率、脑梗死发生率;(2)次要指标:脑积水发生率、再出血率、颅内压的变化。

1.4 文献检索 以“traumatic subarachnoid haemorrhage”和 nimodipine 为英文检索词,用计算机检索 PubMed、Cochrane Library;以“外伤性蛛网膜下腔出血或创伤性蛛网膜下腔出血和尼莫地平”为中文检索词,用计算机检索维普(VIP)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库。由 2 位研究者独立检索,检索年限均从建库至 2013 年 3 月。

1.5 资料提取 由 2 名研究者独立阅读所检索文献的题目和摘要,根据纳入、排除标准排除明显不符合纳入标准的文献,对

表 1 纳入研究的一般情况

文献	样本量(<i>n</i>)		年龄(年)		治疗措施		疗程(d)	结局指标
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组		
Harders 等 ^[3]	60	63	42.00	48.00	尼莫地平+常规治疗	常规治疗+安慰剂	21	④⑦
邓跃飞等 ^[4]	23	22	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	30	④⑦
辛国胜等 ^[5]	89	88	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	24	②③④⑦
曹冠柏 ^[6]	42	45	34.52	36.26	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	17~21	①②③
杨国芳等 ^[7]	65	71	34.65	36.14	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	21	①②③
何安邦等 ^[8]	45	43	43.20	45.30	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	7	③⑦
张洪兵等 ^[9]	45	47	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	—	②④
杨涛等 ^[10]	24	24	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗+葡萄糖	10~14	①③⑦
漆松涛等 ^[11]	70	68	42.00	35.00	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	20	②④⑤
曹永胜等 ^[12]	40	40	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	12~24	④
郭志彬 ^[13]	30	30	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	28	①③⑥
熊进挺 ^[14]	60	50	—	—	尼莫地平+常规治疗	常规治疗	28~42	②④⑤

①CVS 发生率;②脑梗死发生率;③病死率;④不良预后;⑤脑积水;⑥再出血率;⑦颅内压变化。—:表示此项无数据。

表 2 纳入研究的质量评价

文献	随机分配	隐藏方案	盲法	研究数据完整性	结果报告完整性	其他偏倚来源
Harder 等 ^[3]	随机	不清楚	双盲	是	是	不清楚
邓跃飞等 ^[4]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
辛国胜等 ^[5]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
曹冠柏 ^[6]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
杨国芳等 ^[7]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
何安邦等 ^[8]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
张洪兵等 ^[9]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
杨涛等 ^[10]	随机	不清楚	双盲	是	是	不清楚
漆松涛等 ^[11]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
曹永胜等 ^[12]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
郭志彬 ^[13]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚
熊进挺 ^[14]	随机	不清楚	不清楚	是	是	不清楚

可能符合纳入标准的文献再阅读全文,最后交叉核对纳入的研究,如遇分歧,通过讨论或与第 3 名研究者协商确定是否纳入。资料提取主要包括:第一作者、发表年限、样本量、研究对象的年龄、干预措施、结局指标。

1.6 质量评价 纳入的各研究均采用 Cochrane 系统评价手册评价标准进行独立评价,标准包括:随机方法、隐藏方案、是否采用盲法、研究数据完整性、结果报告完整性、其他偏倚来源。

1.7 统计学处理 采用 RevMan5.1 统计软件进行 Meta 分析。用 χ^2 检验对纳入研究的结果进行异质性检验,如果没有异质性($P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析;如果存在异质性($P < 0.05, I^2 > 50\%$),则首先分析异质性的来源,以确定是否需要采用随机效应模型进行数据合并。计数资料用相对危险度(OR)作为疗效分析统计量,计量资料则用加权均方差(MD),各效应均以 95%CI 表示。如果临床实验数据提供不足,则只进行描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果 根据检索策略,初检相关文献 188 篇,其中中

文 170 篇,英文 18 篇;去除数据库重复收录的 85 篇,剩余 103 篇,阅读文献题目和摘要初筛 44 篇,阅读全文复筛 12 篇,最终纳入 12 篇,共 1 184 例患者。

2.2 纳入研究一般情况和质量评价 见表 1、2。

2.3 统计分析结果

2.3.1 病死率比较 有 6 个研究^[5-8,10,13] (合计 596 例患者)报道了病死率,各研究结果之间异质性差异无统计学意义($P > 0.05, I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,尼莫地平治疗组患者病死率显著低于对照组,其差异有统计学意义($OR = 0.47, 95\%CI: 0.32 \sim 0.69, P < 0.01$),见图 1。

2.3.2 不良预后发生率比较 有 7 个研究^[3-5,9,11,12,14] (合计 765 例患者)报道了该指标,各研究结果之间异质性差异无统计学意义($P > 0.05, I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:在常规治疗基础上应用尼莫地平能显著减少患者不良预后的发生,与对照组之间差异有统计学意义($OR = 0.44, 95\%CI: 0.32 \sim 0.59, P < 0.01$),见图 2。

2.3.3 CVS 发生率比较 4 个研究^[6,7,10,13] (合计 331 例患者)报道了患者的 CVS 发生率,各研究结果之间异质性差异无统计学意义($P>0.05, I^2=2\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:与对照组相比,尼莫地平治疗组能显著降低患者 CVS 发生率,两组差异有统计学意义($OR=0.46, 95\%CI:0.28\sim0.78, P<0.01$),见图 3。

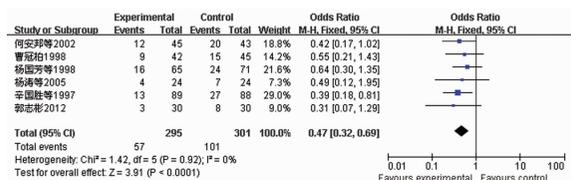


图 1 尼莫地平与常规治疗 tSAH 患者病死率的比较

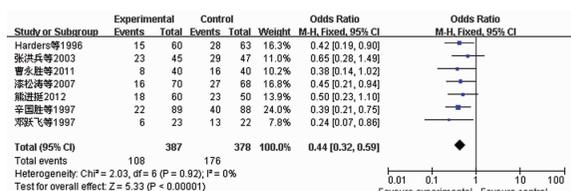


图 2 尼莫地平与常规治疗 tSAH 患者不良预后的比较

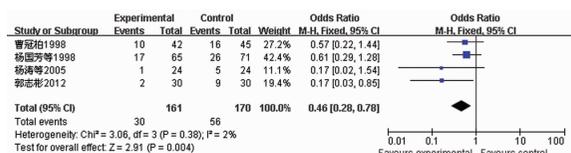


图 3 尼莫地平与常规治疗 tSAH 患者 CVS 发生率的比较

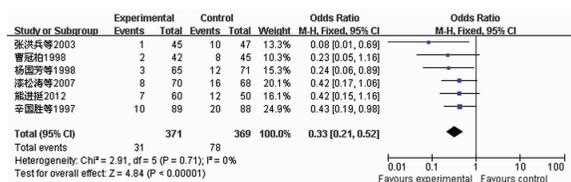


图 4 尼莫地平与常规治疗 tSAH 患者脑梗死发生率的比较

2.3.4 脑梗死发生率比较 6 个 RCT^[5,7,9,11,14] 报道了患者的脑梗死发生率,各研究结果之间异质性差异无统计学意义($P>0.05, I^2=0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:与对照组相比,尼莫地平治疗组患者脑梗死发生率显著降低,差异有统计学意义($OR=0.33, 95\%CI:0.21\sim0.52, P<0.01$),见图 4。

2.3.5 脑积水发生率比较 2 个 RCT^[11,14] 报道了脑积水的发生率,各研究结果间异质性差异无统计学意义($P>0.05, I^2=0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:与对照组相比,尼莫地平组治疗能够减少 tSAH 患者脑积水的发生,差异有统计学意义($OR=0.36, 95\%CI:0.19\sim0.67, P<0.01$)。

2.3.6 再出血率比较 2 个研究^[10,13] 报道了该指标,各研究结果间异质性差异无统计学意义($P>0.05, I^2=0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:两组再出血发生率差异无统计学意义($OR=0.68, 95\%CI:0.20\sim2.32, P>0.05$)。

2.3.7 颅内压的变化比较 4 个研究报道了颅内压的变化,由于各报道的颅内压检测时间不同,无法将其合并进行 Meta 分析,故进行描述性分析。Harders 等^[3] 的研究用图表报道尼莫地平治疗组颅内压低于对照组。邓跃飞等^[4] 的研究报道了

伤后第 3 天和 7 天的颅内压,结果显示两组颅内压变化差异无统计学意义($P>0.05$)。何安邦等^[8] 的研究报道了伤后第 2、7 天的颅内压,结果表明两组颅内压变化间差异有统计学意义($P<0.05$)。杨涛等^[10] 的研究报道了两组患者治疗后第 2、4、6、8 天的颅内压,结果显示治疗后第 4 天两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),第 8 天尼莫地平组颅内压降至正常范围,对照组仍高于正常水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

tSAH 是颅脑损伤后最常见的并发症,其引起的 CVS 发生率为 16%~65%,是导致并加重脑梗死、脑积水等颅脑继发性脑损害的重要原因。有研究显示 tSAH 发生 CVS 多在伤后 48 h,5~7 d 达到高峰^[15]。钙离子拮抗剂尼莫地平呈脂溶性,可以透过血脑屏障,从而选择性地扩张脑血管而外周血管则几乎不受影响,其在防治外伤后血管痉挛的疗效方面已成为研究的热点。张永利等^[16] 研究显示尼莫地平能够通过抑制自由基的产生来保护神经,减轻脑细胞损伤。本 Meta 分析结果显示,尼莫地平应用于治疗 tSAH 时,病死率、患者不良预后、CVS 发生率、脑梗死发生率、脑积水发生率都优于常规治疗组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。在再出血率方面差异无统计学意义($P>0.05$),提示目前尚不认为尼莫地平可以降低 tSAH 患者的再出血率。在降低颅内压方面,目前所纳入的研究报道结果不一,尚不能证实尼莫地平能降低 tSAH 患者的颅内压。

本 Meta 分析的 12 个研究均符合纳入、排除标准,实验组和对照组之间具有可比性。但仍存在局限性,12 个研究中只有 2 篇研究提到采用盲法,均未提到分配隐藏;国外研究只纳入 1 篇,语种偏倚较大;患者用药疗程、随访时间不同,患者干预措施用量及疗效评价标准也稍有差异;两组患者再出血率比较的报道较少。

因此,尽管已有证据支持使用尼莫地平来治疗 tSAH,但建议今后的临床实验进行大样本的随机盲法研究,保证足够的用药疗程,统一干预措施、随访期和疗效判断标准,为今后临床决策提供更可靠的证据。

参考文献:

- [1] Braakman R. A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury[J]. J Neurosurg, 1994, 80(5):797-804.
- [2] 鲁虎臣,赵旭东,周怡婷,等.尼莫地平在防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的 Meta 分析[J].蚌埠医学院学报, 2010, 35(11):1106-1109.
- [3] Harders A, Kakarieka A, Braakman R. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. German tSAH Study Group[J]. J Neuro Surg, 1996, 85(1):82-89.
- [4] 邓跃飞,林吉惠,钟志光.尼莫地平治疗创伤性蛛网膜下腔出血 23 例疗效观察[J].广东医学, 1997, 18(10):657-658.
- [5] 辛国胜,高国栋,李永林,等.尼莫地平治疗创伤性蛛网膜下腔出血(附 89 例治疗分析)[J].临床神经外科杂志, 1997, 2(1):35-38.
- [6] 曹冠柏.尼莫地平预防颅脑外伤后蛛网(下转第 2296 页)

伊立替康单药对初治和复治的 SCLC 患者有效率分别达 50% 和 41%，并且伊立替康与顺铂联用有协同增效作用^[6]。相关研究显示在 II 期临床试验中，伊立替康联合顺铂在广泛期 SCLC 中显示肿瘤缓解率和中位生存期均有所提高^[7]。

徐舒等^[8]报道洛铂联合伊立替康治疗复治性 SCLC 24 例，RR 为 41.7%，DCR 为 62.5%，中位 TTP 4.3 个月，中位 OS 7.4 个月。蒋侃等^[9]报道 40 例晚期复发 SCLC 患者经过伊立替康联合洛铂化疗，RR 为 35%，DCR 为 65%，中位 PFS 4.2 个月，中位 OS 7.9 个月，1 年生存期 35%，表明伊立替康联合洛铂对于复发的 SCLC 是有效的方案。本研究采用洛铂联合伊立替康二线治疗 SCLC 30 例，RR 为 36.7%，DCR 是 66.7%，中位 TTP 4.5 个月，中位 OS 8.5 个月，与上述报道相似；与本研究中同期顺铂联合伊立替康方案治疗 SCLC 的结果相比，两组患者无论是近期疗效、疾病缓解率还是中位 TTP、OS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。虽然两个方案治疗结果相似，但毒副作用不尽相同。本研究显示洛铂联合伊立替康方案的主要毒性反应为骨髓抑制，尤以血小板下降较为明显。血小板减少发生率洛铂组及顺铂组分别为 50.0%、26.9% ($P > 0.05$)，III~IV 度血小板减少分别为 13.3%、3.8% ($P > 0.05$)，洛铂组高于顺铂组，且有 2 例输注了血小板，但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，可能与病例数较少有关。血红蛋白减少两组均为 I~II 级。III~IV 度粒细胞减少洛铂组和顺铂组分别为 36.7%、30.8%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。恶心、呕吐发生率顺铂组 84.6%，明显高于洛铂组 56.7% ($P < 0.05$)，其中 III~IV 度发生率顺铂组为 23.1%，洛铂组 3.3%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组毒副作用的共同特点是急性腹泻和延迟性腹泻，腹泻一般出现在伊立替康用药后第 5 天，虽然两组发生率均较高，但多数属于轻、中度，及时口服洛派丁胺和补液治疗可有效防治，无 1 例不良事件发生。另外，用顺铂治疗需要水化利尿，输液量在 2 000 mL，而洛铂不需要水化利尿，因此洛铂组对患者生活质量的影响较顺铂组为小，提高了患者对化疗的依从性。

综上所述，洛铂联合伊立替康的方案对经依托泊苷联合顺铂方案一线治疗后 3~6 个月内复发的复治 SCLC 疗效确切，

毒副作用能耐受。与顺铂联合伊立替康方案相比疗效相似，毒副作用中血小板抑制有增加，但消化道反应较轻微，值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] 别俊,李光明,文世明,等.伊立替康联合顺铂治疗复发或进展小细胞肺癌 60 例临床研究[J].重庆医学,2009,38(3):315-318.
- [2] Govindan R,Page N,Morgensztern D,et al.Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30years:analysis of the surveillance,epidemiologic,and end resultsdatabase[J].J Clin Oncol,2006,24(28):4539-4544.
- [3] 金时代,郭人花,姚素萍,等.伊立替康联合顺铂方案治疗小细胞癌临床观察[J].中国癌症杂志,2008,18(9):707-709.
- [4] McKeage MJ.Lobaplatin:a new antitumour platinum drug[J].Expert Opin Investig Drugs,2001,10(1):119-128.
- [5] 姜文奇,林桐榆,徐瑞华,等.洛铂单药治疗肺癌的临床研究[J].浙江肿瘤,1998,4(4):241-242.
- [6] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2007:388-424.
- [7] 王彩玲,王俊生.IP 方案联合沙利度胺二线治疗晚期小细胞肺癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2011,26(1):89-90.
- [8] 徐舒,马振,赵永心,等.洛铂联合伊立替康治疗复治性小细胞肺癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(7):640-642.
- [9] 蒋侃,黄诚,吴标,等.伊立替康联合洛铂治疗复发广泛期小细胞肺癌临床观察[J].中国实用医药,2011,6(18):1-2.
- [10] 曹永胜,程宏伟,冯春国.尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2011,36(11):1208-1209.
- [11] 杨国芳,曹冠柏.尼莫地平预防创伤性蛛网膜下腔出血所致的脑血管痉挛[J].临床神经外科杂志,1998,3(1):22-23.
- [12] 熊进挺.尼莫地平对治疗 110 例创伤性蛛网膜下腔出血预后的影响[J].中国医药指南,2012,10(28):159-160.
- [13] 何安邦,刘仲海.尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血的疗效观察[J].海南医学,2002,13(10):14-15.
- [14] Armin S,Colohan A,Zhang J.Traumatic subarachnoid hemorrhage:our current understanding and its evolution over the past half century[J].Neurol Res,2006,28(4):445-452.
- [15] 张洪兵,王长江,田力学.创伤性蛛网膜下腔出血治疗体会(附 92 例报告)[J].神经疾病与精神卫生,2003(3):196.
- [16] 张永利,郝国,张杰.尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(11):91-92.
- [17] 杨涛,李兵.外伤性蛛网膜下腔出血 48 例临床分析[J].现代医药卫生,2005,21(4):434-435.
- [18] 漆松涛,邱炳辉,方陆雄,等.尼莫地平对创伤性蛛网膜下腔出血预后的影响[J].医学研究杂志,2007,36(11):63-64.

(收稿日期:2014-01-30 修回日期:2014-03-10)

(收稿日期:2014-01-03 修回日期:2014-02-10)

(上接第 2293 页)

膜下腔出血的脑血管痉挛[J].中国医院药学杂志,1998,18(5):206-207.