

. 论 著 .

法舒地尔治疗 SAH 后脑血管痉挛的系统评价

谢丽华 张俊玲 侯玉立

【摘要】目的 系统评价法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)的疗效。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆(2010 年第四期)、Medline(1950~2010 年)、Embase(1980~2010 年)、中国生物医学文献数据库(CBM disc, 1978~2010 年)、中国学术期刊全文数据库(CNKI, 1979~2010 年)等,手工检索中华神经科杂志、临床神经病学杂志等相关杂志,收集国内外关于法舒地尔治疗 SAH 后 CVS 的随机或半随机对照试验。按 Cochrane 系统评价的方法,由两名研究者独立进行质量评价和资料提取,采用 Rev Man 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 18 篇文献,包括 1 322 例 SAH 患者。Meta 分析结果显示:①法舒地尔组 CVS 的发生率明显低于对照组[RR=0.66, 95% CI(0.52, 0.82), P=0.0003];②法舒地尔组 SAH 患者的死亡率明显低于对照组[RR=0.58, 95% CI (0.35, 0.96), P=0.03];③法舒地尔组 SAH 患者 CT 显示脑组织新发低密度灶的发生率明显低于对照组[RR=0.67, 95% CI (0.52, 0.86), P=0.002]。**结论** 法舒地尔治疗可降低 SAH 后 CVS 发生率和患者的死亡率,可减少脑组织新发低密度灶的发生。

【关键词】 蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;法舒地尔;随机对照试验;系统评价

【文章编号】 1009-153X(2011)04-0200-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.35

Curative effect of fasudil on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a systematic review

XIE Li-hua, ZHANG Jun-ling, HOU Yu-li. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Objective To assess the curative effect of fasudil (FSD) on cerebral vasospasm (CVS) after subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** The database of the Cochrane Library (Issue 4, 2010), Medline (1950~2010), Embase (1980~2010), CBMdisc (1978~2010), CNKI (1979~2010) and so on were searched by an electronic computer and relevant journals such as Chinese Journal of Neurology and Journal of Clinical Neurology were manually searched to collect randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials of FSD for patients with CVS after SAH. The quality of all the trails was assessed according to the criteria recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and the data were extracted independently from all the trails by two reviewers. Meta-analysis was performed by RevMan 5.0 software. **Results** Eighteen articles involving 1 322 patients with SAH were gotten. The incidence of CVS in the FSD group was significantly lower than that in the control group (RR=0.66, 95% CI 0.52~0.82, P=0.0003). The incidence of mortality in the FSD group was significantly lower than that in the control group (RR=0.58, 95% CI 0.35~0.96, P=0.03). The incidence of new cerebral low density area on CT in the FSD group was significantly lower than that in the control group (RR=0.67, 95% CI 0.52~0.86, P=0.002). **Conclusion** The incidences of CVS and new cerebral low density area, and mortality can be significantly reduced by FSD treatment in the patients with SAH.

【Key words】 Subarachnoid Hemorrhage; Cerebral vasospasm; FSD; Randomized controlled trial; Cochrane systematic review; Meta-analysis

Rho/Rho 激酶通路在蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后脑血管痉挛(cerebrovascular spasm, CVS)发生中起重要作用,法舒地尔是选择性 Rho 激酶抑制剂。关于法舒地尔治疗 CVS 的临床研究很多,但其疗效不一,为法舒地尔临床推广应用带来困惑。因此,本研究采用 Cochrane 系统评价的方法对有关法舒地尔治疗 CVS 的疗效进行评价。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 法舒地尔治疗 SAH 后 CVS 患者的所有随机或半随机对照试验,研究文献为全文文献,不受语种限制。

1.1.2 研究对象 SAH 患者的性别、年龄、种族、国籍不限,但排除脑实质出血后破入蛛网膜下腔者。

1.1.3 干预措施 试验组采用法舒地尔治疗,可单用或与常规治疗/其它治疗方法联用;对照组可采用安慰剂、常规治疗或其它方法治疗。治疗开始时间、疗程、剂量、给药途径不限。

doi:10.3969/j.issn.1009-153X.2011.04.004

作者单位:030001 太原,山西医科大学附属第一医院神经内科(谢丽华、张俊玲、侯玉立)

1.1.4 结局指标 结局指标主要是研究期间受试患者 CVS 的发生率及患者死亡率,其次是研究期间受试患者头颅 CT 显示脑新发低密度灶的发生率。

1.2 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆(2010 年第四期)、Medline(1950~2010 年)、Embase(1980~2010 年)、中国生物医学文献数据库(1978~2010 年)、中国学术期刊全文数据库(1979~2010 年)等数据库。手工检索中华神经科杂志、临床神经病学杂志等相关杂志。

中文检索词:蛛网膜下腔出血,脑血管痉挛,法舒地尔,盐酸法舒地尔,Rho-激酶抑制剂,AT-877,HA-1077,随机对照试验,半随机对照试验。

英文检索词:subarachnoid hemorrhage, SAH, vasospasm, CVS, fasudil, fasudil hydrochloride, FSD, Eirl, HA-1077, AT-877, hexahydro-1-(5-isoquinolinesulfonyl)-1H-1,4-diazepine hydrochloride, 1-(5-isoquinolinesulf-onyl) homopiperazine, randomized controlled trial, quasi-randomized controlled trials。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取 使用 Endnote 软件,通过阅读文题和摘要排除不相关文献,筛检出符合纳入标准的文献进一步阅读全文并提取相关数据。质量评价采用 Cochrane 系统手册 5.0.2 版标准,包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性等^[1]。数据收集和分析由两名研究者独立完成并交叉核对,如有分歧,通过讨论或由第三者解决;若数据缺失,通过与文献作者联系获取相关信息。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.0.25 软件进行数据处理,采用 χ^2 检验和 P 值分析各研究间异质性,并根据 I^2 评价其异质性大小。当研究间不存在异质性($P>0.1, I^2<50%$)时,采用固定效应模型;当研究间存在异质性时,分析其异质性来源,去除异质性,如异质性仍存在,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。二分类变量采用相对危险度(RR)、测量单位相同的连续性变量采用加权均数差及不同者采用标准化均数差描述,均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示,假设检验结果用森林图表示,以 $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 文献检索结果 最终 18 篇文献^[2-19]纳入本研究,其中中文 14 篇^[6-19],英文 4 篇^[2-5];18 个研究病人共 1 322 例,试验组 674 例,对照组 648 例;最多 267 例、最少 20 例;16 个研究^[2,4-17,19]为随机对照试验;2 个研究^[13,18]为半随机对照试验。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 研究期间 CVS 的发生率 13 个研究^[2-14]报道了 SAH 患者发生 CVS 的例数,共纳入 SAH 患者 963 例,其中法舒地尔组 501 例,发生 CVS 94 例,发生率为 18.8%;对照组 462 例,发生 CVS 137 例,发生率为 29.7%。Meta 分析显示,各研究间异质性检验无统计学意义($P=0.20, I^2=24%$),故采用固定效应模型合并效应量 [RR=0.66, 95% CI (0.52, 0.82), $P=0.0003$],两组 SAH 患者研究期间 CVS 发生率差异显著(图 1)。

2.2.2 研究期间 SAH 患者的死亡率 8 个研究^[2-4,8,11,12,14,16]报道了 SAH 患者死亡例数,SAH 患者共 796 例,其中法舒地尔组 415 例,死亡 21 例,死亡率为 5.1%;对照组 381 例,死亡 33 例,死亡率为 8.7%。Meta 分析显示,各研究间异质性检验无统计学意义($P=0.62, I^2=0%$),故采用固定效应模型合并效应量 [RR=0.58, 95% CI (0.35, 0.96), $P=0.03$],两组 SAH 患者研究期间死亡率差异显著(图 2)。

2.2.3 研究期间新发低密度灶的发生率 9 个研究^[2,4,7,9,12,15,19]报道了研究期间 SAH 患者行头颅 CT 检查显示脑新发低密度灶例数,SAH 患者共 686 例,其中法舒地尔组 333 例,新发低密度灶患者 69 例,发生率为 20.1%;对照组 353 例,新发低密度灶患者 110 例,发生率为 31.2%。各研究间异质性检验无统计学意义($P=0.29, I^2=17%$),故采用固定效应模型合并效应量 [RR=0.67, 95% CI (0.52, 0.86), $P=0.002$],两组新发低密度灶发生率差异显著(见图 3)。

3 讨论

法舒地尔通过与三磷酸鸟苷酸结合竞争性抑制 Rho 激酶活性^[20],使平滑肌松弛,扩张脑动脉,特别是脑内中、小动脉,从而减少 CVS 发生率。本结果表明:①法舒地尔组 CVS 发生率明显少于对照组,法舒地尔扩张痉挛脑动脉的作用可被 DSA 证实,而尼莫地平的作用却未被证实,与文献^[22]报道一致。② SAH 仅占脑卒中的 5%,但其致残致死率却占脑卒中后恶性事件的 25%^[22]。与对照组比较,法舒地尔能显著降低 SAH 患者死亡率。③ CVS 易引起继发性脑梗死,法舒地尔组能明显降低新发低密度灶的发生率,进一步证实了法舒地尔对缓解 CVS 的作用。

本研究纳入的 18 篇文献研究设计和质量存在诸多问题。仅有 4 个研究提及随机方案,3 个提及分配隐藏方法,3 个采用双盲;而且大多数研究样本量小,未描述随访情况,缺乏对患者生活质量评价的指标,对药物不良反应未进行详细、规范报道。

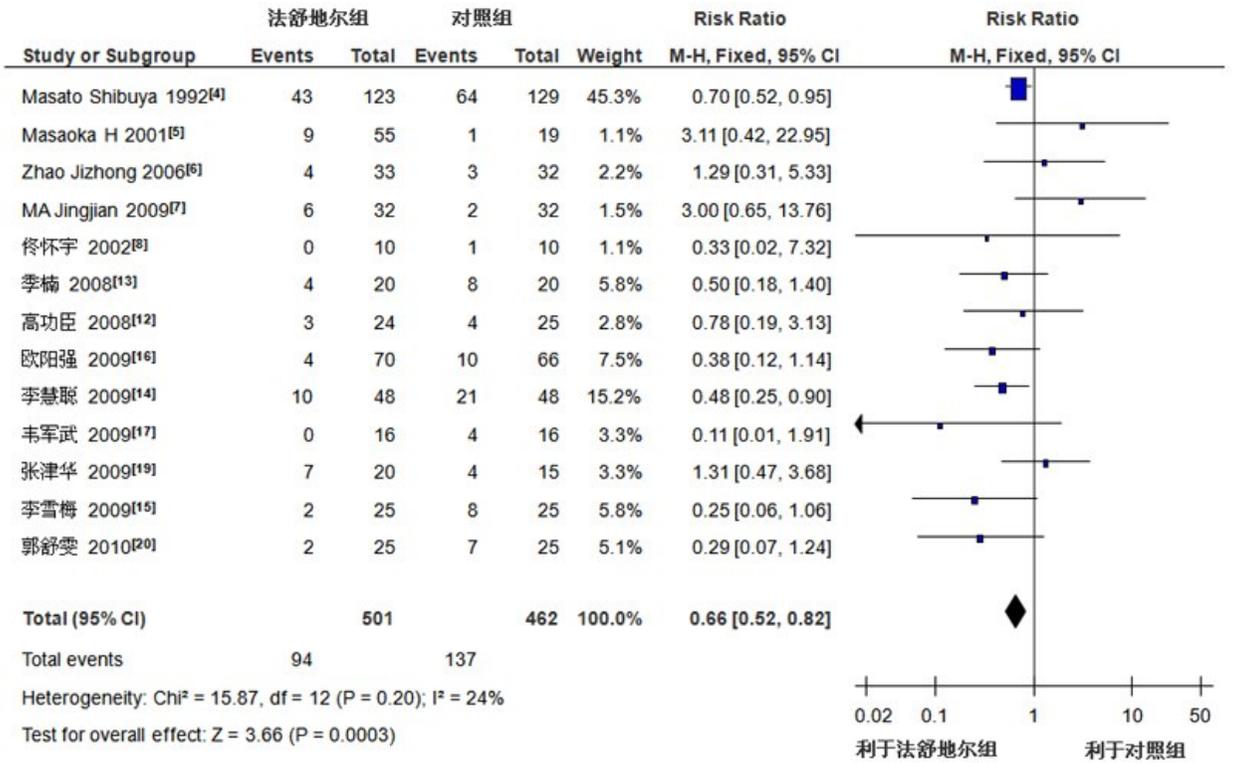


图 1 法舒地尔组与对照组SAH患者CVS发生率的Meta分析

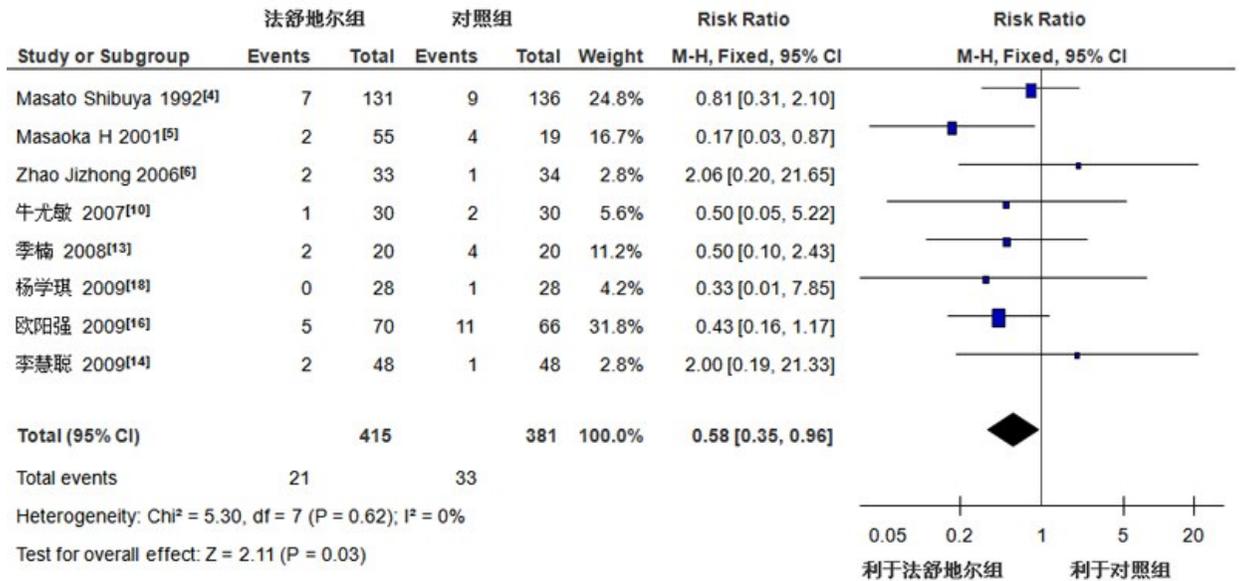


图 2 法舒地尔组与对照组SAH患者死亡率的Meta分析

综上所述,法舒地尔可明显降低SAH患者CVS发生率、死亡率,改善其影像学检查表现。由于本研究纳入文献质量的局限性,尚需更多高质量的随机双盲对照试验提供更严谨、客观的证据。

【参考文献】

[1] Julian PT Higgins, Douglas G Altman. Chapter 8: Assessing

risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009.

[2] Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial [J]. J Neurosurgery, 1992, 76(4): 571-577.

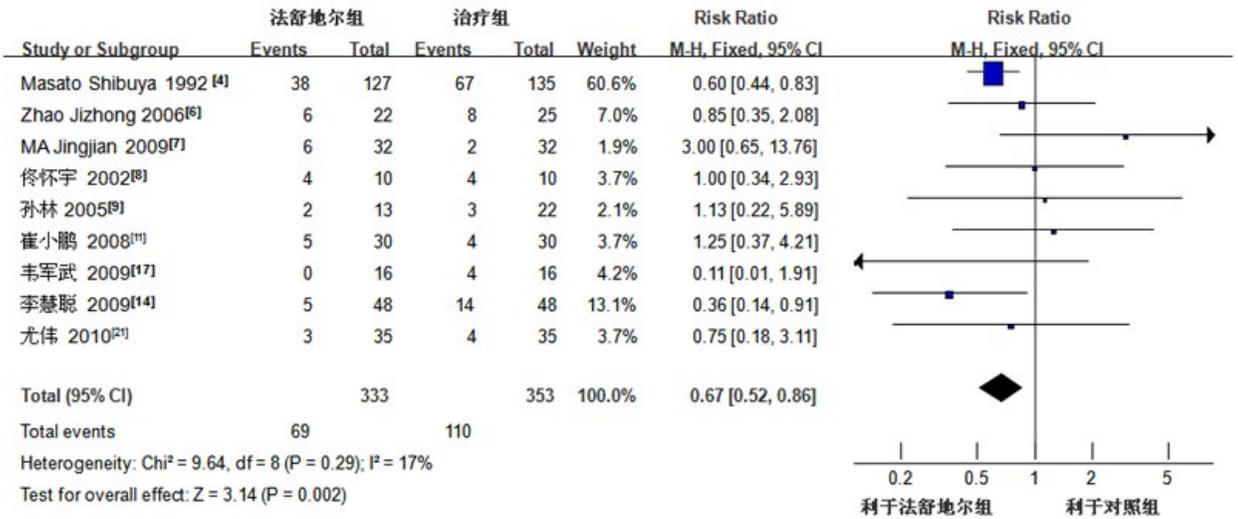


图3 法舒地尔组与对照组CT显示新发低密度灶发生率的Meta分析

[3] Masaoka H, Takasato Y, Nojiri T, *et al.* Clinical effect of fasudil hydrochloride for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. Acta neurochirurgica. Supplement, 2001, 77: 209-211.

[4] Zhao J, Zhou D, Guo J, *et al.* Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized trial of fasudil hydrochloride versus nimodipine [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2006, (9): 421-427.

[5] Ma J, Yang S, Hong G, *et al.* Effect of fasudil hydrochloride on cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in phase II clinical trial [J]. J Chin Clin Med, 2009, 4(2): 61-72.

[6] 佟怀宇. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后迟发脑血管痉挛[J]. 军医进修学院学报, 2002, 23(1): 53-56.

[7] 孙林. 盐酸法舒地尔治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床研究[D]. 天津医科大学, 2005.

[8] 牛尤敏. 盐酸法舒地尔与尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛的对比研究[J]. 临床急诊杂志, 2007, 8(5): 264-265.

[9] 崔小鹏. 盐酸法舒地尔治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[D]. 大连医科大学, 2008.

[10] 高功臣. 盐酸法舒地尔防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(16): 3844-3845.

[11] 季楠, 李健, 李京生, 等. 盐酸法舒地尔防治外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛初步研究[J]. 中国医药技术经济与管理, 2008, 9(1): 62-66.

[12] 李聪慧, 叶建亚, 杜萍, 等. 蛛网膜下腔出血后迟发性

脑血管痉挛综合防治的疗效观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(5): 580-582.

[13] 李雪梅. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2009; 47(8): 83-84.

[14] 欧阳强, 韦英海, 陈阳. 法舒地尔注射液联合应用脑脊液置换术治疗蛛网膜下腔出血的临床应用研究[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(4): 607-608.

[15] 韦军武, 闵强, 杨国平. 法舒地尔防治动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. 医药导报, 2009, 28(4): 481-483.

[16] 杨学琪. 观察盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血的临床疗效[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(2): 299-300.

[17] 张津华. 盐酸法舒地尔防治蛛网膜下腔出血迟发性血管痉挛的研究[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(12): 1267-1269.

[18] 郭舒雯. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血迟发性脑血管痉挛的临床疗效[J]. 吉林医学, 2010, 31(8): 1034-1036.

[19] 尤伟. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后迟发脑血管痉挛[J]. 中国现代医生, 2010, 48(5): 112-125.

[20] Rembold CM. Regulation of contraction and relaxation in arterial smooth muscle [J]. Hypertension, 1992, 20: 129-137.

[21] Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, *et al.* Calcium antagonism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review [J]. Neurology, 1998, 50: 876-883.

[22] Ferro JM, Canhão P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage [J]. J Neurol, 2008, 255: 465-479.

(2010-12-09收稿, 2011-02-15修回)