

- Belg 2006 ,106(1):40-43.
- [19] Lefebure B ,Tuech JJ ,Bridoux V ,*et al.* Evaluation of selective defunctioning stoma after low anterior resection for rectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis* 2008 ,23(3):283-288.
- [20] Shiomi A ,Ito M ,Saito N ,*et al.* Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers [J]. *Colorectal Dis* 2011 ,26(1):79-87.
- [21] Shiomi A ,Ito M ,Saito N ,*et al.* The indications for a diverting stoma in low anterior resection for rectal cancer: a prospective multicentre study of 222 patients from Japanese cancer centers [J]. *Colorectal Dis* 2011 ,13(12):1384-1389.
- [22] James D ,Philip B ,Jose G *et al.* Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer [J]. *Ann Surg* 2012 ,256(6):1034-1038.
- [23] Seok IS ,Chang SY ,Gwon SK ,*et al.* The role of diverting stoma after an ultra-low anterior resection for rectal cancer [J]. *Ann Colo-proctol* 2013 ,29(2):66-71.
- [24] Ng TT ,McGory ML ,Ko CY *et al.* Meta-analysis in surgery: methods and limitation [J]. *Arch Surg* 2006 ,141(11):1125-1130.
- [25] Duchesne JC ,Wang YZ ,Weintraub SL *et al.* Stoma complications: a multivariate analysis [J]. *Am Surg* 2002 ,68(11):961-966.
- [26] Kaiser AM ,Israelit S ,Klaristenfeld D ,*et al.* Morbidity of ostomy takedown [J]. *J Gastrointest Surg* 2008 ,12(3):437-441.

收稿日期: 2013-09-16 修回日期: 2014-02-26 编辑: 相丹峰

## 奥拉西坦改善急性脑卒中患者认知功能疗效的 Meta 分析

张兆辉<sup>1</sup>, 彭晓琴<sup>1,2,Δ</sup>, 何国厚<sup>2\*\*</sup>

(1. 武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430060; 2. 湖北医药学院附属太和医院神经内科, 湖北 十堰 442000)

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2014)22-4170-04

doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.22.053

**摘要:** 目的 评价奥拉西坦治疗急性脑卒中患者认知功能的疗效及安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、CNKI、VIP 和万方数据库, 查找奥拉西坦治疗急性脑卒中患者认知功能的随机对照试验(RCT), 同时筛选纳入文献的参考文献。检索时间均从建库至 2012 年 12 月。由 3 名研究者按预定纳入与排除标准筛选文献、提取资料 and 进行方法学评价质量后, 采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 个 RCT。Meta 分析结果显示: 与安慰剂相比, 奥拉西坦在改善急性脑卒中患者简易精神状态检查量表(MMSE)和 Barthel 指数评分值方面, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。8 个研究报道了奥拉西坦治疗急性脑卒中的不良反应发生率, 与安慰剂组相似, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不良反应程度轻微, 无严重不良反应发生, 临床应用安全。结论 奥拉西坦在改善急性脑卒中患者认知功能的疗效肯定且安全性好, 受纳入研究质量和数量限制, 上述结果尚待更多高质量研究来证实。

**关键词:** 奥拉西坦; 急性脑卒中; Meta 分析; 随机对照试验

**Meta-analysis on the Effects of Oxiracetam on the Improvement of Cognition in Patients with Acute Stroke** ZHANG Zhao-hui<sup>1</sup>, PENG Xiao-qin<sup>1,2</sup>, HE Guo-hou<sup>2</sup>. (1. Department of Neurology People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Neurology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

**Abstract: Objective** To assess the clinical efficacy and safety of oxiracetam on the improvement of cognition in patients with acute stroke. **Methods** Databases such as PubMed, The Cochrane library, CNKI, VIP and Wanfang Database were searched from the establishment till Dec. 2012, and the references of the included literatures were also searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of oxiracetam on the improvement of cognition in patients with acute stroke. Then the retrieved studies were screened by three reviewers according to the predefined inclusion and exclusion criteria, the data was extracted, the quality of the included studies was evaluated and meta-analyses were performed by using the Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software. **Results** Nine RCTs were included in the study. The results of meta-analyses indicated that there were significant differences in the scores of Mini-mental state examination (MMSE) and Barthel index (BI) improved by oxiracetam in patients with acute stroke compared with the placebo group ( $P < 0.05$ ). Eight trials reported the incidence of adverse reaction of oxiracetam treatment which showed that no significant difference was found compared with the placebo group and the adverse reaction was mild ( $P > 0.05$ ); in addition, no severe adverse events were reported and the clinical application was safe. **Conclusion** Oxiracetam is effective and safe in improving the cognition functioning of patients with acute stroke. However, due to the limitation of quality and quantity of the included studies, such conclusion needs to be confirmed by more high quality researches.

**Key words:** Oxiracetam; Acute stroke; Meta-analysis; Randomized controlled trial

脑卒中是一类严重危害人类健康的常见病、多发病。其起病急、病情重, 是导致成人残疾的主要原因。研究表明, 1/6 的人一生中 will 发生一次脑卒中<sup>[1]</sup>, 然而 2/3 的脑卒中发生在发展中国家<sup>[2]</sup>。在脑卒中急性期有相当一部分患者出现智能减退, 部分患者遗留永久性认知功能障碍, 甚至发生血管性痴呆, 严重影响生活质量, 并给其家庭和社会带来沉重的负担<sup>[3]</sup>。因此, 对急性脑卒中认知功能障碍进行积极有效的治

疗具有十分重要的意义。奥拉西坦(oxiracetam)是一种新型的吡咯烷酮衍生物, 由意大利人于 1974 年首次合成。研究证实, 奥拉西坦对小鼠因化学物质所致的学习、记忆障碍有明显的改善作用<sup>[4]</sup>, 可对抗化学及物理因素所致的不同类型的脑功能损伤, 因此可以用于治疗急性脑卒中。虽然临床上应用奥拉西坦治疗急性脑卒中取得一定疗效, 但目前还缺乏大规模、多中心的随机对照试验来证实其有效性。因此, 本研究采用 Meta 分析的方法系统评价奥拉西坦改善急性脑卒中患者认知功能的疗效及安全性, 以期临床治疗脑卒中患者提供最佳决策。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究设计** 所有奥拉西坦治疗急性脑卒中患者认知功能障碍的随机对照试验, 无论是否采用盲法。

#### 1.1.2 研究对象

纳入文献的患者年龄、性别不限。脑卒中的定义符合全国第二届脑血管病学术会议制订的诊断标准、全国第四届脑血管病学术会议制订的诊断标准或 WHO 卒中诊断标准<sup>[5]</sup>, 并经头颅 CT/MRI 确诊。脑卒中类型无论缺血性或出血性。认知功能由多个认知域组成, 包括记忆、注意、计算、时空间定向、结构能力、执行能力(计划、起始、顺序、运行、反馈、抽象、决策和判断等)、语言理解和表达及应用等方面。如果其中某一个认知域发生障

碍 就称为该认知域的障碍 如记忆障碍、计算障碍、定向障碍等; 如为多个认知域发生障碍 则称为认知功能障碍。本试验纳入的患者均为轻中度认知功能障碍。

排除标准: 设计方法不准确, 可靠性低; 没有全面清楚的数据研究及描述性研究。

1.1.3 干预措施 奥拉西坦 + 常规 vs 常规或常规 + 奥拉西坦 vs 常规 + 吡拉西坦。

1.1.4 结局指标 采用以下一项或多项指标的研究均纳入: 简易精神状态检查量表 ( mini-mental state examination , MMSE) 、Barthel 指数、不良反应等。

1.2 检索策略 以 “Stroke” or “Cerebral Infarction” or “Cerebral Hemorrhage”) and ( “Oxiracetam”) and ( “cognitive dysfunction”) 为主题词计算机检索 PubMed( 1966-2012) 、Cochrane 图书馆。以( 脑卒中 or 脑梗死 OR 脑出血) and( 奥拉西坦) and ( 认知功能障碍) 为主题词计算机检索中文期刊全文数据库 ( CNKI ,1994~ 2012 年) 、维普和万方数据库, 并手工检索主要的专业期刊。追查已纳入文献的参考文献, 如文献报道不详或资料缺乏, 通过邮件与作者进行联系获取。

1.3 文献筛选和资料提取 由 3 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要, 按照纳入标准排除不符合的试验, 交叉核对纳入试验的结果, 对有分歧的试验通过讨论决定是否纳入。缺乏的资料通过邮件与作者进行联系予以补充。提取的资料主要包括以下几点。①一般资料: 文题、作者姓名、发表日期和文献来源; ②研究特征: 研究对象一般情况、各组患者的基线

可比性、干预措施; ③结局测量指标: MMSE、Barthel 指数、不良反应等。

1.4 文献质量评价 所有纳入研究文献的质量评价由 3 名研究员完成。文献质量评估及纳入研究的方法学质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的简单评估法, 评价内容包括: ①随机分组方法是否恰当 随机分配方案是否隐藏; ②是否采用盲法; ③试验组与对照组之间研究对象的临床特点是否相似与可比, 即两组基线是否一致; ④是否有研究对象失访、退出、违背治疗方案, 如有需要直接剔除或简单数据填充, 是否在统计分析时作恰当处理后采用意向性分析。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作组织研制的 Review-Manager 5.0 软件进行异质性检验, 绘制漏斗图, 并进行 Meta 分析。计数资料结果用相对危险度 ( relative risk ,RR) 及其 95% CI 表示; 计量资料结果用标准化均数差 ( MD) 及其 95% CI 表示。若纳入研究无异质性, 即  $P > 0.10$  时, 选择固定效应模型进行分析和处理; 如各研究间存在统计学异质性 ( $P < 0.10$ ) 则选择随机效应模型, 并分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析。如异质性源于低质量研究, 对结果进行敏感性分析及偏倚分析, 偏倚检测采用 Begg 法  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 初检出相关文献 20 篇。通过阅读文题、摘要和全文, 根据研究目的、纳入和排除标准进行筛选, 11 篇文献被排除, 最终纳入 9 篇中文文献。各纳入的基本情况见表 1。

表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	研究对象	干预措施			病例数 (试验组/对照组)	年龄(岁) (试验组/对照组)	性别 (男/女)	测量指标	基线可比性
		试验组/对照组	用药方式	剂量(g)					
李洁 <sup>[6]</sup>	a	常规 + 奥拉西坦/常规 + 吡拉西坦	静滴	4.0	40/32	55~76/42~75	试验组: 22/18 对照组: 15/17	①③④	可比
王梅 <sup>[7]</sup>	a	常规 + 奥拉西坦/常规	口服	2.4	25/18	61~78/61~80	试验组: 14/11 对照组: 10/8	①②④	可比
林庆兰等 <sup>[8]</sup>	a	常规 + 奥拉西坦/常规	静滴	4.0	48/48	39~78	56/40	①②③	可比
王忠功等 <sup>[9]</sup>	a	常规 + 奥拉西坦/常规 + 吡拉西坦	静滴	4.0	38/27	52~77/54~75	试验组: 21/17 对照组: 19/8	①③④	可比
李鸣 <sup>[10]</sup>	a	常规 + 奥拉西坦/常规	静滴	4.0	23/23	40~75	不详	①③	可比
尹浩等 <sup>[11]</sup>	b	常规 + 奥拉西坦/常规	静滴	4.0	30/30	36~78	不详	①②③	可比
田学文等 <sup>[12]</sup>	b	奥拉西坦/安慰剂	口服	2.4	76/72	59.7/60.3	试验组: 48/28 对照组: 45/27	①③④	可比
孙小兰等 <sup>[13]</sup>	b	奥拉西坦/常规	静滴	4.0	21/21	38~74	不详	①②③	可比
华金宝 <sup>[14]</sup>	b	常规 + 奥拉西坦/常规	静滴	4.0	25/25	42~75/40~78	试验组: 17/8 对照组: 15/10	①③	可比

a. 急性缺血性卒中患者; b. 急性脑出血患者; ①简易精神状态检查量表 ( MMSE) ; ②Barthel 指数; ③不良反应; ④其他

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 9 个研究均为在国内进行, 所有研究均为随机对照试验, 但只有 1 个研究提及采用双盲法, 其余均未提及是否采用盲法, 以及具体的随机方法、失访情况, 亦未作意向性分析。但所有研究均描述了研究对象的基线资料, 对试验组及对照组的的治疗方法、结局指标均有详细描述见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 MMSE 量值结果 急性缺血性脑卒中: 有 5 个研究<sup>[6-10]</sup> 报道了奥拉西坦改善患者认知功能的临床疗效, 但各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 39\%$ ,  $P = 0.16$ ) , 故采用固定效应模型。结果显示: 奥拉西坦与安慰剂比较, 在改善 MMSE 评分值方面的差异有统计学意义 [ $MD = 3.46$ , 95% CI ( 2.54 , 4.37)  $P < 0.01$  ] ( 图 1) 。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	盲法	分配隐藏	失访	Jadad 评分(分)
李洁 <sup>[6]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	4
王梅 <sup>[7]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	4
林庆兰等 <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	4
王忠功等 <sup>[9]</sup>	入院时间先后顺序	不清楚	不清楚	无	3
李鸣 <sup>[10]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	4
尹浩等 <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	有	5
田学文等 <sup>[12]</sup>	不清楚	双盲	中心隐藏	有	6
孙小兰等 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	有	5
华金宝 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无	4

急性出血性脑卒中: 有 3 个研究<sup>[11, 13-14]</sup> 报道了奥拉西坦改善急性出血性脑卒中患者认知功能的临床疗效, 但各研究间有统计学异质性 ( $I^2 = 88\%$ ,  $P = 0.0003$ ), 故采用随机效应模型。结果显示: 奥拉西坦与安慰剂比较, 在改善 MMSE 评分值方面的差异有统计学意义 [ $MD = 11.54$ , 95%  $CI(6.21, 16.87)$ ,  $P < 0.01$ ] (图 1)。

2.3.2 Barthel 指数 共纳入 6 个研究<sup>[7-8, 11-14]</sup>, 各研究间有统计学异质 ( $I^2 = 66\%$ ,  $P = 0.01$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 奥拉西坦组在改善 Barthel 评分值方面要优于安慰剂组 [ $MD = 13.61$ , 95%  $CI(8.97, 18.26)$ ,  $P < 0.01$ ] (图 2)。

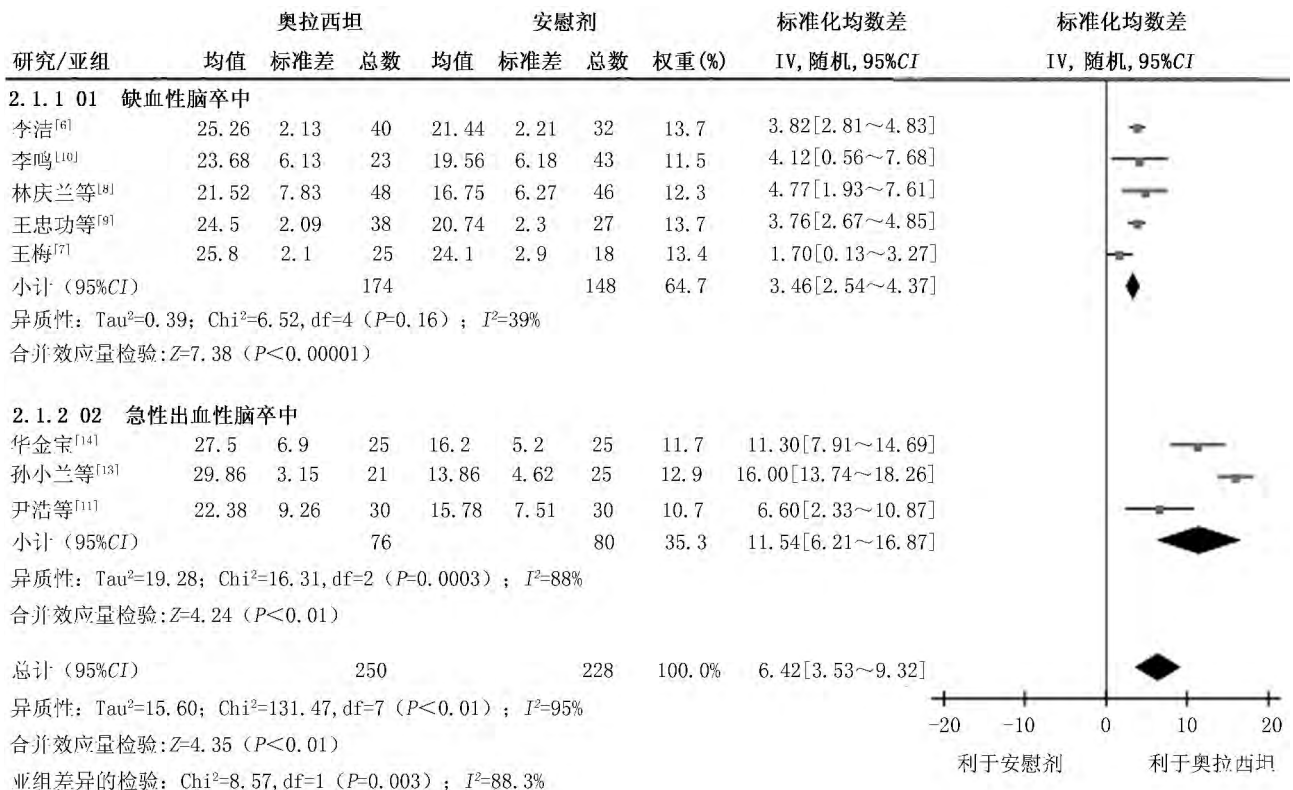


图 1 奥拉西坦与安慰剂治疗不同类型急性脑卒中 MMSE 比较的 Meta 分析



图 2 奥拉西坦与安慰剂治疗不同类型急性脑卒中 Barthel 指数比较的 Meta 分析

2.3.3 不良反应 8 个研究<sup>[6, 8-14]</sup> 报道了不良反应, 这些不良反应包括头晕、头痛、失眠、变态反应、胃部不适等, 未发现严重不良反应。各研究间不良反应无统计学差异 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.72$ ), 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 奥拉西坦组与安慰剂组不良反应发生率相似, 两组间无统计学意义 [ $RR = 1.50$ , 95%  $CI(0.63, 3.57)$ ,  $P > 0.05$ ] (图 3)。

2.3.4 发表偏倚评估 关于奥拉西坦治疗急性脑卒中患者认知功能障碍出现不良反应的 8 个研究进行了漏斗图分析, 结果显示: 漏斗图两边较对称, 位于基线内侧 (图 4)。Begg 法检测结果:  $Z = 0.38$ ,  $P = 0.707$ , 差异无统计学意义。

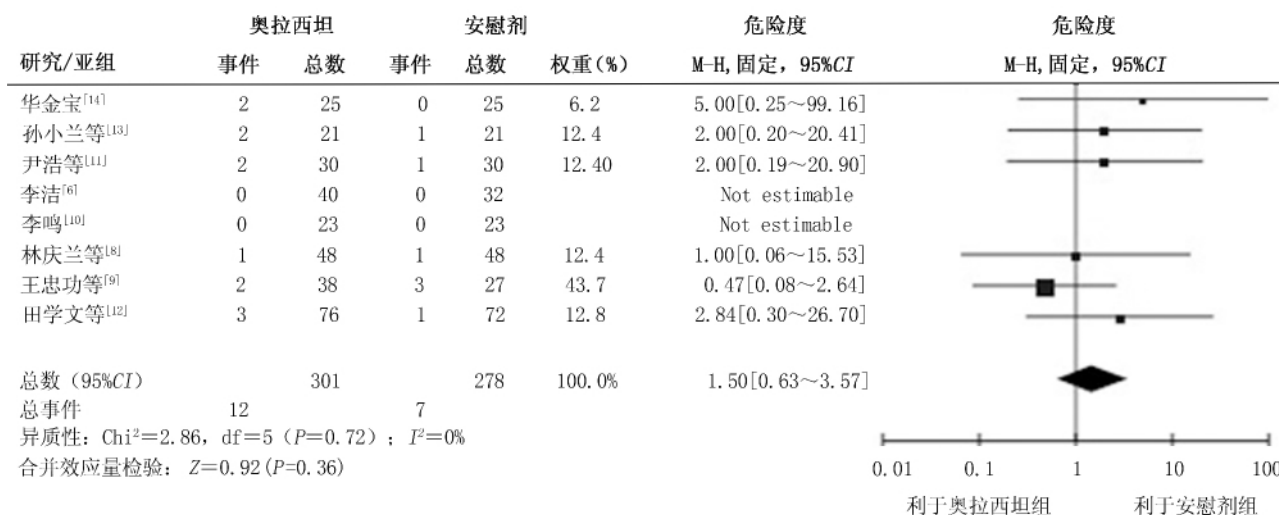


图 3 奥拉西坦与安慰剂治疗不同类型急性卒中不良反应发生率比较的 Meta

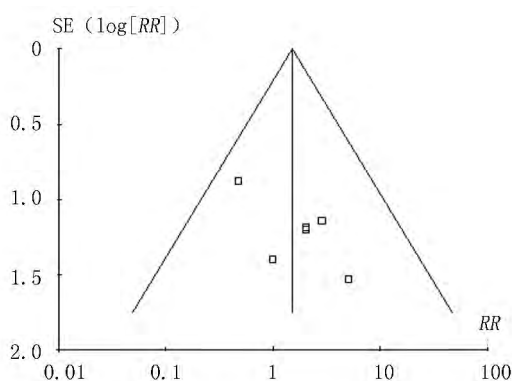


图 4 奥拉西坦治疗急性卒中患者认知功能障碍出现不良反应比较的漏斗图

### 3 讨论

纳入的 9 个研究比较了奥拉西坦在改善急性卒中患者认知功能的疗效和安全性,以不同的疾病类型进行亚组分析,各亚组及合并分析结果显示,奥拉西坦在改善患者 MMSE 和 Barthel 评分值方面优于安慰剂。8 个研究<sup>[6,8-14]</sup>报道了不良反应发生率,Meta 分析结果显示:奥拉西坦组与安慰剂组相似,并无统计学差异。各研究报道奥拉西坦不良反应轻微,未发现严重不良反应,临床应用安全。

奥拉西坦为  $\gamma$  氨基丁酸衍生物,是脑组织激活药物,可改善学习能力及增强记忆,通过促进脑细胞生物能量代谢作用,加强脑组织内与精神行为相关的整合能力<sup>[15]</sup>。对于老年患者,更易遗留健忘、痴呆等记忆中枢损伤的后遗症,在老年性颅脑损伤患者中积极运用奥拉西坦,可减少因应激而痉挛的脑血管,降低血管内阻力,并抑制血小板聚集,减少血栓形成的概率<sup>[16]</sup>;同时改善大脑内微循环,提高脑组织的灌注量,促进缺血组织再灌注;改善脑细胞营养代谢,提高神经细胞可塑性,加强突触发展,减轻学习、记忆、认知功能差的临床症状,恢复受损大脑皮质的高级功能<sup>[17]</sup>。纳入研究的给药途径有静脉和口服两种,两种给药途径的生物利用度相似,对结果影响不大。

根据本系统评价结果,奥拉西坦在改善急性卒中患者认知功能方面有很好的疗效,文献报道奥拉西坦治疗急性脑

卒中未出现严重不良反应,说明奥拉西坦治疗急性卒中中可能是一种有希望的治疗选择。但由于纳入研究的上述局限性,奥拉西坦治疗急性卒中中临床试验的方法有待提高,应开展更多高质量的随机、双盲对照试验来进一步证实奥拉西坦治疗急性卒中中的疗效。

### 参考文献

- [1] Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study [J]. Stroke, 2006, 37(2): 345-350.
- [2] Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world [J]. Lancet, 2005, 365(9478): 2160-2161.
- [3] Shih AY, Blinder P, Tsai PS, et al. The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit [J]. Nat Neurosci, 2013, 16(1): 55-63.
- [4] Hlinak Z, Krejci I. Oxiracetam prevented the scopolamine but not the diazepam induced memory deficits in mice [J]. Behav Brain Res, 2002, 133(2): 395-399.
- [5] Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report [J]. Bull World Health Organ, 1976, 54(5): 541-553.
- [6] 李洁. 奥拉西坦干预脑梗死急性期认知功能障碍的临床研究 [J]. 海峡药学, 2011, 23(12): 163-165.
- [7] 王梅. 奥拉西坦胶囊对老年脑梗死患者神经认知功能的影响 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(11): 988-989.
- [8] 林庆兰, 叶美玲, 林美丽, 等. 奥拉西坦改善脑梗死患者认知功能的疗效 [J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 20(6): 556-558.
- [9] 王忠功, 彭爱学, 张广慧. 奥拉西坦治疗脑梗死急性期认知功能障碍的临床研究 [J]. 中国医药导刊, 2010, 12(9): 1560-1561.
- [10] 李鸣. 奥拉西坦治疗脑梗死恢复期患者认知功能障碍的临床观察 [J]. 中外医疗, 2009(34): 90.
- [11] 尹浩, 游潮, 李国平等. 奥拉西坦改善高血压脑出血患者认知功能的对照研究 [J]. 四川医学, 2008, 29(4): 392-394.
- [12] 田学文, 董秀甜, 董曼丽, 等. 奥拉西坦对高血压脑出血术后恢复期患者日常生活活动和认知功能的影响 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(13): 24-26.
- [13] 孙小兰, 尹浩, 丁昊, 等. 奥拉西坦改善高血压脑出血患者认知功能的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(30): 38-39.
- [14] 华金宝. 奥拉西坦用于高血压脑出血患者大脑认知功能恢复的临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(14): 1200-1202.
- [15] Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders [J]. Drugs, 2010, 70(3): 287-312.
- [16] Hua Y, Keep RF, Hoff JT, et al. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron [J]. Stroke, 2007, 38(2 Suppl): 759-762.
- [17] Nixon GM, Brouillette RT. Sleep. 8: paediatric obstructive sleep apnoea [J]. Thorax, 2005, 60(6): 511-516.

收稿日期: 2013-11-08 修回日期: 2014-04-14 编辑: 伊娜